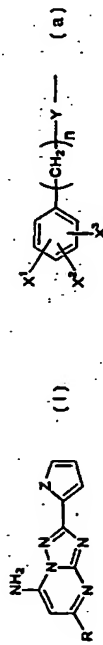


(31) 国際特許分類6 C07D 487/04, A61K 31/505	A1	(11) 国際公開番号 WO99/43678 (43) 国際公開日 1999年9月2日 (02.09.99)
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/00828 (22) 国際出願日 1999年2月24日 (24.02.99) (30) 優先権データ 特願平10/41682 1998年2月24日 (24.02.98) JP	PCT/JP99/00828 (74) 代理人 弁理士 今村正純, 外 (IMAMURA, Masazumi et al.) 〒104-0031 東京都中央区京橋一丁目5番5号 KRPビル5階 Tokyo, (JP)	島田純一 (SHIMADA, Junichi) [JP/JP] 〒411-0933 静岡県駿東郡長泉町耕米里98-1-305 Sizuoka, (JP)
(71) 出願人 (米国の国を有するすべての指定国について) 協和発酵工業株式会社 KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD. [JP/JP] 〒100-8185 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者 : および (75) 発明者 / 出願人 (米国の国についてのみ) 榎木 祐 (TSUNOKI, Hiroshi) [JP/JP] 〒590-0004 大阪府堺市北浜水町1-2-13 Osaka, (JP) 中村明子 (NAKAMURA, Akiko) [JP/JP] 〒941-0052 新潟県新潟市南神上1-8-6 Niigata, (JP) 塩崎静明 (SHIOZAKI, Shizuo) [JP/JP] 〒417-0852 静岡県富士市原田2162-9 Sizuoka, (JP) 市村通朗 (CHIMURA, Michio) [JP/JP] 〒411-0041 静岡県三島市佐野見晴台1-31-14 Sizuoka, (JP) 桑名良雄 (KUNAWA, Yoshio) [JP/JP] 〒411-0043 静岡県駿東郡長泉町下土1064-8 Sizuoka, (JP)	協和発酵工業株式会社 国際特許報告書	(81) 指定国 AU, BG, BR, CA, CN, CZ, HU, IL, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, UA, US, VN, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), エーラツパ特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)

(54) Title: REMEDIES/PREVENTIVES FOR PARKINSON'S DISEASE

(54) 発明の名称 パーキンソン病の治療 予防剤



(1)

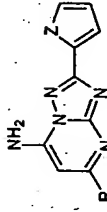
(a)

(57) Abstract

Dogs for treating and/or preventing diseases induced by the hyperenergia of adenosine A_{2A} receptor such as Parkinson's diseases which contain as the active ingredient [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidines derivatives represented by general formula (1) or physiologically acceptable salts thereof, wherein Z represents oxygen or sulfur, and R represents formula (a) (wherein Y represents oxygen, sulfur, etc., n is an integer of from 0 to 5, and X₁, X₂, and X₃ represent each hydrogen, halogeno, lower alkyl, etc.

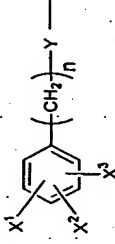
(57) 要約

下記の式 (1) :



(1)

[式中、Zは酸素原子又は硫黄原子を示し；Rは下記の式：



[式中、Yは酸素原子又は硫黄原子などを示し；nは0から5の整数を示し；X₁、X₂、及びX₃は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基などを示す]で表される基などを示す]で表される[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン誘導体又は生理学的に許容されるその塩を有効成分として含み、アデノシン A_{2A} 受容体の機能亢進に由来する疾患 (例えばパーキンソン病) の治療及び/又は予防のための医薬。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を特定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	SD	スーダン
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール
AN	アンゴラ	FR	フランス	LR	レソト	SK	スロバキア
AZ	アゼルバイジャン	GB	グレートブリテン及び北アイルランド連合王国	LS	レソト	SL	シエラレオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	ジョージア	LT	リトアニア	SN	セネガル
BB	バルバドス	GR	ギリシャ	LV	ラトビア	SR	スリナム
BF	ブルキナファソ	GU	グアム	MC	モナコ	TD	チュニジア
BG	ブルガリア	HM	ヘルクネス	MD	モルドバ	TI	トモ
BR	ブラジル	IN	インド	MG	マダガスカル	TL	東ティモール
BS	バハマ	IR	イラン	ML	マリ	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	IS	アイスランド	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
CC	ココス(キリング)諸島	IT	イタリア	MO	モロッコ	UA	ウクライナ
CH	スイス	JP	日本	NP	ネパール	UG	ウガンダ
CI	コートジボワール	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド	US	アメリカ合衆国
CM	カメルーン	KR	韓国	RU	ロシア	VN	ベトナム
CU	キューバ	LA	ラオス	RO	ルーマニア	YU	ユーゴスラビア
CY	シプロス	LV	リトアニア	SE	スウェーデン	ZW	ジンバブエ
DE	ドイツ	LT	リトアニア				

明 細 書

パーキンソン病の治療・予防剤

技術分野

本発明は、アデノシン A_{1A} 受容体に対する拮抗作用を有し、例えばパーキンソン病の治療及び／又は予防に有用な医薬の発明に関する。また、本発明は上記の医薬の有効成分として有用な新規[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン誘導体又は塩に関する。

背景技術

アデノシンは、アデノシン A_{1A} 受容体を介して神経伝達物質の作用を減弱することが知られている [ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー (Eur. J. Pharmacol.), 168, 285 (1989)]。従って、アデノシン A_{1A} 受容体に対して拮抗作用を有する物質は、アデノシン A_{1A} 受容体の機能亢進に由来する各種疾患、例えばパーキンソン病、痴呆、又は鬱病などに対する治療及び／又は予防剤としての有用性が期待される。

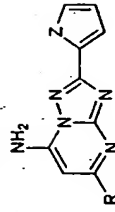
一方、[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン誘導体として、動脈硬化性血管肥厚に対して抑制作用を有する化合物 (特開平 4-99775 号公報及び特開平 3-118383 号公報)、血管拡張作用、降圧作用、血小板凝集抑制作用、及びコレステロール低下作用を有する化合物 (特開昭 57-35592 号公報)、抗腫瘍作用を有する化合物 (特開昭 55-51089 号公報)、並びに循環器系疾患、とりわけ脳循環器系疾患の治療薬として有用な化合物 (特開平 2-212488 号公報) が知られている。しかしながら、[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン誘導体のアデノシン受容体拮抗作用及びその中枢神経系に対する作用は従来知られていない。なお、パーキンソン病に対して有効性を示すトリアゾロピリミジン誘導体として、W095/03806 明細書には[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン誘導体が記載され

発明の開示

本発明の課題は、強力なアデノシン A_{1A} 受容体拮抗作用を有し、アデノシン A_{1A} 受容体の機能亢進に由来する疾患、好ましくはパーキンソン病の治療及び／又は予防に有効な[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン誘導体又は生理学的に許容されるその塩を有効成分として含む医薬を提供することにある。また、本発明の別の課題は、上記の特徴を有する新規な[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン誘導体又はその塩を提供することにある。

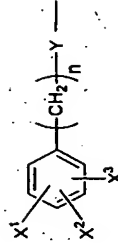
本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意研究を行ったところ、下記的一般式で表される[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン誘導体が強力なアデノシン A_{1A} 受容体拮抗作用を有しており、パーキンソン病の治療及び／又は予防のため、の医薬の有効成分として有用であることを見出した。本発明は上記の知見を基にして完成されたものである。

すなわち本発明は、下記の式 (I)



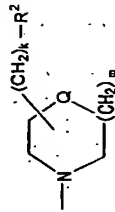
(I)

(式中、Z は酸素原子又は硫黄原子を示し；R は下記の式：



[式中、Y は酸素原子、硫黄原子、-NR' - (式中、R' は水素原子又は低級アルキル基を示す)、又は単結合を示し；n は 0 から 5 の整数を示し；X1、X2、及び Y

はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイル基、置換若しくは非置換のアロイル基、置換若しくは非置換のアリール基、置換若しくは非置換の複素環基、水酸基、又はニトロ基を示す]で表される基、又は下記の式：



[式中、 n は 0 から 5 の整数を示し； k は 0 から 5 の整数を示し； Q は酸素原子、硫黄原子、 $-NH-$ 、又はメチレン基を示し； R^1 は水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、置換若しくは非置換のアリール基、置換若しくは非置換の複素環基、又は $-CO-R^2$ (式中、 R^2 は低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、置換若しくは非置換のアリール基、置換若しくは非置換の複素環基を示す) で表される基を示す] で表される [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれた物質を有効成分として含むアデノシン A_m 受容体の機能亢進に由来する疾患の治療及び/又は予防のための医薬を提供するものである。この発明の好ましい態様によれば、該疾患がパーキンソン病である上記医薬が提供される。

本発明の別の観点からは、上記の医薬の製造のための式 (1) で表される [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれた物質の使用；アデノシン A_m 受容体の機能亢進に由来する疾患、好ましくはパーキンソン病の治療及び/又は予防方法であって、上記の式 (1) で表される [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び

び溶媒和物からなる群から選ばれた物質の治療及び/又は予防有効量をヒトに投与する工程を含む方法；並びに、式 (1) で表される [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれた物質を含むアデノシン A_m 拮抗剤が提供される。

本発明のさらに別の観点からは、上記の式 (1) において、 Z が酸素原子又は硫黄原子であり； Y が酸素原子、硫黄原子、 $-NR^1-$ (式中、 R^1 は水素原子又は低級アルキル基を示す)、又は単結合であり； n が 0 から 5 の整数であり； X^1 、 X^2 、及び X^3 がそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイル基、置換若しくは非置換のアロイル基、置換若しくは非置換のアリール基、置換若しくは非置換の複素環基、水酸基、又はニトロ基であり (ただし X^1 、 X^2 、及び X^3 が同時に水素原子である場合を除く)； m が 1 から 5 の整数であり； k が 0 から 5 の整数であり； Q が酸素原子、硫黄原子、 $-NH-$ 、又はメチレン基であり； R^1 がヒドロキシ低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、置換若しくは非置換のアリール基、置換若しくは非置換の複素環基、又は $-CO-R^2$ (式中、 R^2 は低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、置換若しくは非置換のアリール基、又は置換若しくは非置換の複素環基を示す) (ただし k が 0 である場合、 R^2 は非置換のアリール基ではない) で表される基である、[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体又はその塩が新規物質として提供される。

本明細書において用いられる用語の意味は以下のとおりである。

低級アルキル基、又は低級アルキル部分を含む置換基 (例えば低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイル基、ヒドロキシ低級アルキル基、又はアミノ低級アルキル基など) における低級アルキル部分としては、直鎖又は分枝鎖のいずれであってよく、例えば、炭素数 1 個ないし 6 個、好ましくは炭素数 1 個ないし 4 個のアルキル

ルを用いることができる。より具体的には、低級アルキル基として、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、又は tert-ブチル基、ペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基などを用いることができ、低級アルキル部分を含む置換基においてはこれらの低級アルキル基がアルキル部分を構成していることが好ましい。

「低級アルコキシ基」の例としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、sec-ブトキシ基、又は tert-ブトキシ基などを挙げることができる。「低級アルキルチオ基」の例としては、メチルチオ基、エチルチオ基、又はプロピルチオ基などを挙げることができる。「モノ低級アルキルアミノ基」の例としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、又は n-ブチルアミノ基などを挙げることができる。「ジ低級アルキルアミノ基」の例としては、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、又はエチルメチルアミノ基などを挙げることができる。

また、「低級アルカノイル基」の例としては、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基などを挙げることができる。「アロイル基」の例としては、ベンゾイル基、ナフトイル基などを挙げることができる。もともと、これらの置換基は上記の具体例に限定されることはない。ハロゲン原子は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子のいずれでもよい。ジ低級アルキルアミノ基における2個のアルキル基は同一でも異なっているもよい。ヒドロキシ低級アルキル基又はアミノ低級アルキル基において、それぞれの基に存在する水酸基又はアミノ基の置換位置は特に限定されない。また、水酸基又はアミノ基の個数は特に限定されないが、好ましくは1個である。

アリール基、又はアリール部分を含む置換基（例えばアロイル基など）におけるアリール部分としては、例えば、5員ないし14員環の単環性、2環性、又は3環性アリール基を用いることができる。より、具体的には、アリール基として、フェニル基、ナフチル基、インデンリル基、アントリル基などを用いることができ、

アリール部分を含む置換基においてこれらのアリール基がアリール部分を構成していることが好ましい。

複素環基としては、1個又は2個以上のヘテロ原子（例えば、酸素原子、窒素原子、硫黄原子など）を環構成原子として含む5員ないし14員環の複素環基を用いることができる。複素環基としては、例えば単環性、2環性、又は3環性複素環基を用いることができる。部分的に飽和した複素環基を用いることもできる。より具体的には、フリル基、チエニル基、ピロリル基、ピラニル基、チオピラニル基、ビリジル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、ビリミジニル基、トリアジニル基、インドリル基、キノリル基、プリンリル基、ペンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、又はベンゾイミダゾリル基などを用いることができる。

また、上記の式(1)の定義において、ある置換基について「置換若しくは非置換」という場合には、その置換基がさらに1個ないし2個以上、好ましくは1個ないし3個の官能基によって置換されていてもよいことを意味する。その置換基が2個以上の官能基を有する場合には、それらの官能基は同一でも異なっているもよい。このような官能基としては、例えば、低級アルキル基、ハロゲン化低級アルキル基（クロロメチル基、トリフルオロメチル基など）、ヒドロキシ低級アルキル基（ヒドロキシメチル基など）、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級アルキル基（水酸基、ハロゲン原子、カルボキシル基、低級アルキルオキシカルボニル基、低級アルカノイル基、ハロゲン化低級アルカノイル基（トリフルオロアセチル基など）、アリール基、アラールキル基（ベンジル基、1-フェネチル基、2-フェネチル基、2-フェニルプロピル基、ジフェニルメチル基、ナフチルメチル基など）、アリールオキシ基、アラールキルオキシ基、アロイル基、複素環基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、ニトロ基、シアノ基、メチレンジオキシ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、チオール基、又は低級アルキルチオ基などを挙げることができるが、これらに限定されることはない。また、これらの官能基がさらに別の官能

基を有しているもよい。このような例として、具体的には、クロロフェニル基、メチルカルバモイル基、クロロベンジル基、アルコキシベンジル基などを挙げることができる。

上記の式 (I) において、Z は酸素原子又は硫黄原子を示し、Y は酸素原子、硫黄原子、 $-NR^1-$ (式中、 R^1 は水素原子又は低級アルキル基を示す)、又は単結合を示す。Y が単結合を示す場合には、[1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジンと $-(CH_2)_n-$ で表される基とが直接結合していることを意味している。n は 0 から 5 の整数を示すが、n が 0 の場合には、 X^1 、 X^2 、及び X^3 が置換するベンゼン環と Y とが直接結合していることを意味する。Y が単結合を示し、かつ n が 0 である場合には、 X^1 、 X^2 、及び X^3 が置換するベンゼン環が [1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジンと直接結合していることを意味する。なお、 X^1 、 X^2 、及び X^3 の置換位は特に限定されず、それぞれ任意の位置に置換することができる。

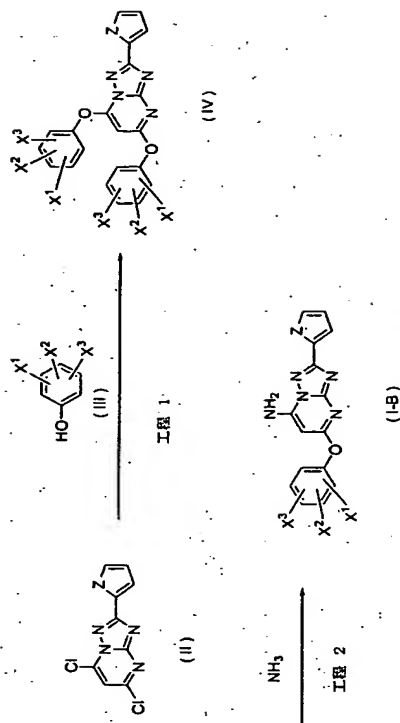
また、上記の式 (I) において、m は 0 から 5 の整数を示し、Q は酸素原子、硫黄原子、 $-NH-$ 、又はメチレン基を示すが、m が 0 の場合には、Q を含む環が 5 員環であることを意味する。 $-(CH_2)_k-R^2$ で表される基は、Q を含む環の環構成原子のいずれか (ただし [1, 2, 4] トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン骨格に直接結合する窒素原子を除く) に結合しており、k は 0 から 5 の整数を示す。k が 0 である場合には、Q を含む環の環構成原子 (ただし上記の窒素原子を除く) と R^2 とが直接結合していることを意味する。これらのうち、 $-(CH_2)_k-R^2$ で表される基が Q に結合していることが好ましい。

生理学的に許容される式 (I) で表される化合物の塩としては、例えば、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩、酸付加塩などを挙げることができる。金属塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩などを挙げることができる。アンモニウム塩としては、アンモニウム、テトラメチルアンモニウムなどの塩を挙げることができる。生理学的に許容される有機アミン付加塩としては、例えばモルホリン、ピペリジンなどの塩基の付加

塩を挙げることができる。生理学的に許容されるアミノ酸付加塩としては、例えば、リジン、グリシン、フェニルアラニンなどのアミノ酸の付加塩を挙げることができる。生理学的に許容される酸付加塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩などの有機酸塩を挙げることができる。

上記式 (I) で表される化合物は、例えば、以下に示すスキームに開示された方法に従って製造することができる。

<スキーム I>



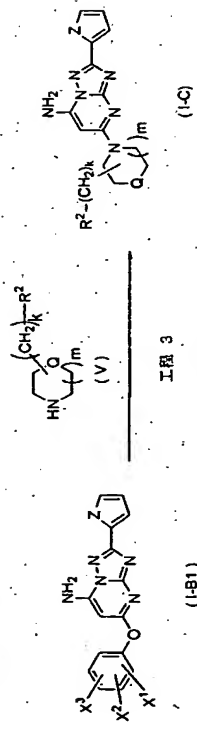
(スキーム中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、及び Z は前記定義と同義である。)

上記スキーム 1 に示される化合物 (I-B) は、上記の工程 1 及び工程 2 に従って製造することができる。1 ないし 10 当量の塩基の存在下に不活性溶媒中で化合物 (I I) を 2 ないし 10 当量の化合物 (I I I) と反応させることにより化合物 (I V) を得ることができる (工程 1)。この反応は、例えば、0℃～200℃までの温度、好ましくは室温で約 10 分～50 時間程度で完了する。反応に不活性な溶媒の種類は特に限定されないが、例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、アセトニトリル、ピリジン、ジクロロ

メタン、ジクロロエタン、エタノール、メタノール、プロパノール、ブタノール、又はこれらの任意の混合物などを用いることができ、好ましくはジメチルホルムアミド、又はテトラヒドロフランなどを用いることができる。塩基としては炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、カリウム tert-ブトキシド、ナトリウム tert-ブトキシド、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、又は 1,8-ジアザビシクロ[4.5.0]ウンデセ-7-エン (DBU) などを用いることができ、好ましくは水素化ナトリウム、炭酸カリウム、又は DBU を用いることができる。

ついで、化合物 (I-V) を適当な溶媒に飽和した 1 当量～大過剰量、好ましくは大過剰量のアンモニウム塩と反応させると化合物 (I-B) が得られる (工程 2)。溶媒としては水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、アセトニトリル、ピリジン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、又はこれらの任意の混合物を用いることができ、好ましくはエタノール又はアセトニトリルなどを用いることができる。この反応は、例えば、0℃～100℃までの温度で約 10 分～50 時間程度で完了する。

<スキーム 2>

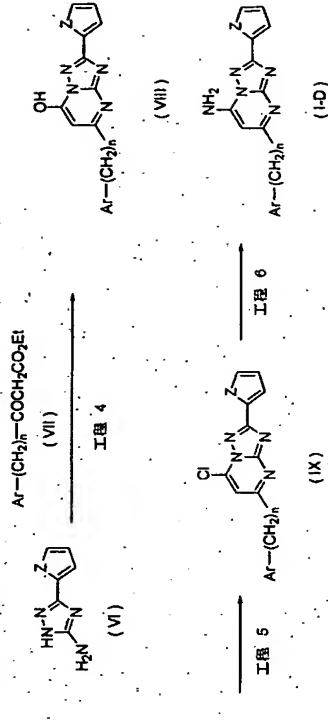


(スキーム中、k、m、Q、R²、及び Z は前記定義と同義である。)

化合物 (I-B) において X¹、X²、及び X³ がそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、又はニトロ基である化合物 (I-B1) を 1 当量～大過剰量の化合物 (V) と反応させることにより、化合物 (I-C) を得ることができる (工程 3)。この反応は必要に応じて 1 ないし 10 当量の塩基の存在下に無溶媒又は不

活性溶媒中で行うことができ、例えば、0℃～200℃までの温度で約 10 分～50 時間程度で完了する。不活性溶媒の種類は特に限定されないが、例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、ジオキサソラン、ジエチルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、アセトニトリル、ピリジン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、エタノール、メタノール、プロパノール、ブタノール、又はこれらの任意の混合物などを用いることができ、好ましくはジメチルホルムアミド又はテトラヒドロフランなどを用いることができる。塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、カリウム tert-ブトキシド、ナトリウム tert-ブトキシド、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、又は DBU などを用いることができ、好ましくは水素化ナトリウム又は DBU などを用いることができる。

<スキーム 3>



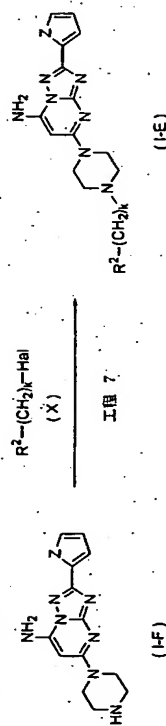
(スキーム中、Ar は X¹、X²、及び X³ で置換されたフェニル基を示し、n 及び Z、並びに上記の X¹、X²、及び X³ は前記定義と同義である。)

化合物 (VI) とほぼ当量の化合物 (VII) とを、ぎ酸、酢酸、プロピオン酸などの酸性溶媒中、好ましくは酢酸中で、例えば、室温から加熱還流までの温度、好ましくは加熱還流下で 10 分～50 時間反応させることにより化合物 (VIII) を得ることができる (工程 4)。ついで、化合物 (VIII) をオキシ塩

化リン、塩化チオニルなどの塩素化剤、好ましくはオキシ塩化リンで処理することにより化合物 (IX) を得ることができる (工程 5)。この反応は無溶媒又は不活性溶媒で行うことができ、1~5 当量のオキシ塩化リンを用いて、例えば室温~100℃までの温度で約 10 分~24 時間程度で完了する。不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサソラン、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、トリエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、又はこれらの任意の混合物などを用いることができる。

つづいて、化合物 (IX) を適当な溶媒に飽和した 1 当量~大過剰量、好ましくは大過剰量のアンモニアと反応させることにより化合物 (I-D) を得ることができる (工程 6)。この反応は、例えば、0℃~100℃までの温度で約 10 分~50 時間程度で完了する。反応溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、アセトニトリル、ピリジン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸エチルなど、好ましくはエタノール、アセトニトリル、又はこれらの任意の混合物などを用いることができる。

<スキーム 4>

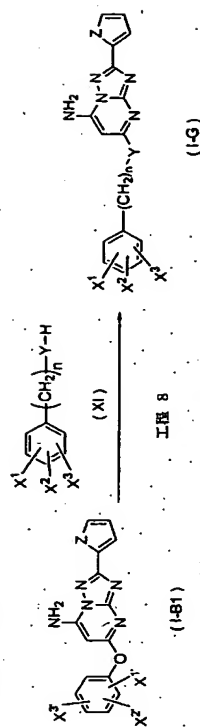


(スキーム中、Hal はハロゲン原子を示し、k、R²、及び Z は前記定義と同義である。)

化合物 (I-F) を無溶媒又は不活性溶媒中で、1 ないし 20 当量の化合物 (X) と反応させることにより化合物 (I-E) を得ることができる (工程 7)。この反応は、必要に応じて 1~5 当量の塩基の存在下で行うことができ、例えば、0℃~150℃で約 10 分~50 時間程度で完了する。不活性溶媒の種類は特に限定されないが、例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピ

ロリドン、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、ジオキサソラン、ジエチルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、アセトニトリル、ピリジン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、エタノール、メタノール、プロパノール、ブタノール、又はこれらの任意の混合物などを用いることができ、好ましくはジメチルホルムアミド、ピリジン、ジクロロメタンなどを用いることができる。塩基としては、例えば、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、カリウム tert-ブトキシド、ナトリウム tert-ブトキシド、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU などを用いることができ、好ましくはトリエチルアミンなどを用いることができる。

<スキーム 5>



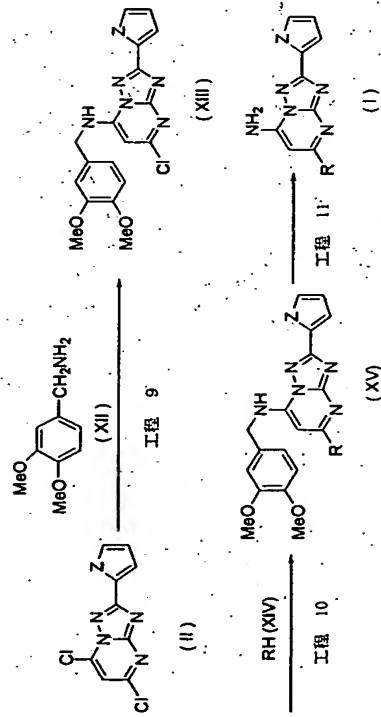
(スキーム中、n、Y、及び Z は前記と同義を表す。化合物 (I-B1) における X¹、X²、及び X³ はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、又はニトロ基を示し、化合物 (XI) 及び化合物 (I-G) における X¹、X²、及び X³ は前記式 (I) の定義と同義である。)

化合物 (I-B1) を 1 当量~大過剰量の化合物 (XI) と反応させることにより化合物 (I-G) を得ることができる。この反応は、例えば、無溶媒又は不活性溶媒中で、必要に応じて 1~5 当量の塩基の存在下に室温~200℃までの温度で行うことができ、約 10 分~50 時間程度で完了する。不活性溶媒の種類は特に限定されないが、例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、ジオキサソラン、ジエチルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、

酢酸エチル、アセトニトリル、ピリジン、エタノール、メタノール、プロパノール、ブタノールなどが挙げられ、好ましくはジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、又はこれらの任意の混合物を用いることができる。塩基としては、例えば、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、カリウム *tert*-ブトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、又は DBU などを用いることができ、好ましくは水素化ナトリウムを用いることができる。

式 (I) で表される化合物は、また例えば、以下に示すスキームに開示された方法によっても製造することができる。

<スキーム 6>



(スキーム中、Z 及び R は前記定義と同義である。)

化合物 (I) は、上記の工程 9、工程 10 及び工程 11 に従って製造することができる。すなわち、化合物 (I) と 1~5 当量の 3,4-ジメトキシベンジルアミン (XII) とを無溶媒もしくは反応に不活性な溶媒中、通常 0℃~100℃、好ましくは 0℃~室温で 10 分~24 時間反応させることにより化合物 (XII) (I) を得ることができる (工程 9)。この反応は、場合によっては 0.1~5 当量、好ましくは 1 当量の塩基を添加してもよく、添加する塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、N,N-ジメチルアニリン、ピ

リジン、キノリン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム *tert*-ブトキシド、水素化ナトリウム等が挙げられる。また、反応に不活性な溶媒の種類は特に限定されないが、例えば、エタノール、メタノール、プロパノール、ブタノール、水、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、アセトニトリル、ピリジン、ジクロロメタン、ジクロロエタン等が挙げられ、これらの任意の混合物などを用いることができ、好ましくはエタノールまたはジメチルホルムアミド等を用いることができる。

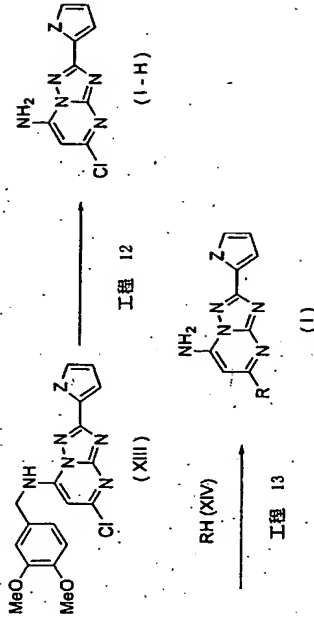
次いで、化合物 (XII) と 1 当量~大過剰量、好ましくは 2~4 当量の RH (式中、R は前記定義と同義である。) で表される化合物 (XIV) とを、無溶媒もしくは反応に不活性な溶媒中、通常室温~150℃で 10 分~24 時間反応させることにより化合物 (XV) を得ることができる (工程 10)。この反応は場合によっては 0.5~10 当量の、好ましくは 2~4 当量の塩基を添加させて行うのがよく、添加する塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、N,N-ジメチルアニリン、ピリジン、キノリン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム *tert*-ブトキシド、ブチリチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等が挙げられ、好ましくは DBU、炭酸カリウム、水素化ナトリウムが挙げられる。また、反応に不活性な溶媒の種類は特に限定されないが、例えば、エタノール、メタノール、プロパノール、ブタノール、水、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、アセトニトリル、ピリジン、ジクロロメタン、ジクロロエタン等が挙げられ、これらの任意の混合物などを用いることができ、好ましくはエタノール、ジメチルスルホキシドまたはジメチルホルムアミド等を

用いることができる。

続いて、化合物(XV)を無溶媒若しくは適当な溶媒中、1当量〜大過剰量の強酸で処理するか、1当量〜大過剰量の適当な酸化剤で処理することにより化合物(I)を得ることができる(工程11)。強酸で処理する場合、用いられる強酸としてはトリフルオロメタンスルホン酸、ナフイオン(Nafion®)、トリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸等が挙げられ、好ましくはトリフルオロメタンスルホン酸、ナフイオン等を3〜6当量用いることができる。反応は通常室温〜100℃、好ましくは室温〜60℃で行われ、約10分〜24時間程度で完了する。この際、1当量〜大過剰量のアニソール、ジメトキシベンゼン又はトリメトキシベンゼン等を添加するとよい。用いられる適当な溶媒としては、酢酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、ジクロロ酢酸、メタンスルホン酸、エタノール、メタノール、プロパノール、ブタノール、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、四塩化炭素、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、酢酸エチル、エチルメチルホルムアミド等が挙げられ、これらの任意の混合物などを用いることができ、好ましくはトリフルオロ酢酸を用いることができる。酸化剤で処理する場合、用いられる酸化剤としては、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノン(DQ)、クロラニル等が挙げらる。反応は通常0℃〜100℃、好ましくは室温で行うことができ、約10分〜24時間程度で完了する。用いられる適当な溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、四塩化炭素、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、酢酸エチル、エチルメチルホルムアミド、アセトニトリル等が挙げられ、これらの任意の混合物などを用いることができる。

さらに、式(I)で表される化合物は、例えば以下に示すスキームに開示された方法によっても製造することができる。

<スキーム7>



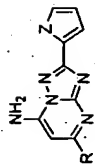
(スキーム中、Z及びRは前記定義と同義である。)

工程9で得られた化合物(XIII)を、工程11と同様の処理に付して化合物(I-H)へ導き(工程12)、化合物(I-H)を用い、工程10と同様の操作を行うことにより化合物(I)を得ることができる(工程13)。

上記の各製造法における中間体及び目的化合物は、有機合成化学の分野で常用される分離精製法、例えば、抽出、洗浄、乾燥、再結晶、各種クロマトグラフィーなどを用いて単離・精製することができる。また、製造中間体は特に精製することなく次の反応に供することもできる。式(I)で表される化合物の塩を製造する場合には、上記反応工程において最終生成物が塩の形で得られる場合はそのまま精製すればよく、最終生成物が遊離形態の化合物として得られる場合には、この化合物を適当な溶媒に溶解又は懸濁させ、酸又は塩基を加えて塩を形成させた後に目的物を単離・精製すればよい。また、塩の形態で得られた最終生成物を遊離形態の化合物に変換した後、さらに目的の塩に変換してもよい。

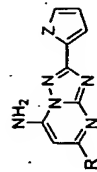
上記式(I)に包含される化合物のうち、本発明の医薬の有効成分として好適な化合物の具体例を以下の表1〜表4に示すが、本発明に用いられる化合物はこれらに限定されることはない(表中、Meはメチル基を示す)。

第1表



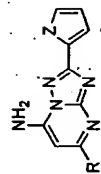
化合物番号	Z	R
4	O	
6	O	
8	O	
11	O	
12	O	
13	O	
14	O	
15	O	
16	O	
17	O	
18	O	

第1表つづき



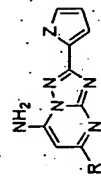
化合物番号	Z	R
19	O	
20	O	
21	O	
22	O	
23	O	
24	O	
25	O	
26	O	
27	O	
28	O	

第1表つづき



化合物番号	Z	R
46	O	
47	O	
48	O	
49	O	
50	O	
51	O	
52	O	
53	O	
54	O	

第1表つづき



化合物番号	Z	R
55	O	
56	O	
57	O	
58	O	
59	O	
60	O	
61	O	

なお、上記式 (I) に含まれる化合物のうち、Z が酸素原子又は硫黄原子であり；Y が酸素原子、硫黄原子、 $-\text{NR}'-$ (式中、R' は酸素原子又は低級アルキル基を示す)、又は単結合であり；n が 0 から 5 の整数であり；X¹、X²、及び X³ がそれぞれ独立に酸素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイル基、置換若しくは非置換のアロイル基、置換若しくは非置換のアリール基、置換若しくは非置換の複素環基、水酸基、又はニトロ基であり (ただし X¹、X²、及び X³ が同時に酸素原子である場合を除く)；m が 1 から 5 の整数であ

り；k が 0 から 5 の整数であり；Q が酸素原子、硫黄原子、-NH-、又はメチレン基であり；R¹ がヒドロキシ低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、置換若しくは非置換のアリール基、置換若しくは非置換の複素環基、又は -CO-R²（式中、R² は低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、置換若しくは非置換のアリール基、置換若しくは非置換の複素環基を示す）（ただし k が 0 である場合、R² は非置換アリール基ではない）で表される基である化合物は新規化合物である。

本発明により提供されるこれらの新規化合物の用途は本発明の医薬の有効成分としての使用に限定されることはなく、他の医薬の有効成分や他の化合物の製造用中間体などの用途に使用することができる。上記新規化合物に係る本発明の範囲には、このような他の用途が含まれることはいうまでもない。また、上記の新規化合物については、生理学的に許容される上記の塩などの任意の塩のほか、任意の水和物又は溶媒和物も本発明の範囲に包含される。溶媒和物を形成する溶媒の種類は特に限定されないが、例えば、エタノール、デトラヒドロフラン、ジオキサンなどを挙げることができる。さらに、1 又は 2 個以上の不斉炭素が存在する場合には、任意の光学活性体又はジアステレオ異性体などの純粋な形態の異性体、異性体の任意の混合物、又はラセミ体も本発明の範囲に包含される。

本発明の医薬は、式 (I) で表される [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水合物及び溶媒和物からなる群から選ばれた物質を有効成分として含むことを特徴としており、アデノシン A_n 受容体の機能亢進に由来する各種疾患、例えば、パーキンソン病、老人性痴呆症、うつ病などの治療及び／又は予防に用いることができる。本発明の医薬の特に好適な対象はパーキンソン病である。本発明の医薬としては、有効成分である上記物質をそのまま投与してもよいが、一般的には、有効成分である上記の物質と 1 又は 2 以上の製剤用添加物とを含む医薬組成物の形態で投与することが望ましい。このような医薬組成物は、それ自体製剤学の分野で周知又は慣用の方

法に従って製造することが可能である。また、医薬組成物の形態の本発明の医薬には、他の医薬の有効成分が 1 又は 2 以上含まれていてもよい。なお、本発明の医薬は、ヒトを含む哺乳類動物に適用可能である。

本発明の医薬の投与経路は特に限定されず、経口又は非経口投与のいずれから治療及び／又は予防のために最も効果的な投与経路を適宜選択することができる。経口又は、例えば口腔内、気道内、直腸内、皮下、筋肉内及び静脈内などの非経口をあげることができる。経口投与に適する製剤の例としては、例えば、錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、シロップ剤、溶液剤、カプセル剤、又は懸濁剤などを挙げることができる。非経口投与に適する製剤の例としては、例えば、注射剤、点滴剤、吸入剤、噴霧剤、坐剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤などを挙げることができる。

経口投与に適する液体製剤の製造には、例えば、水、蔗糖、ソルビット、果糖などの糖類；ポリエチレングリコール、プロピレングリコールなどのグリコール類；ごま油、オリーブ油、大豆油などの油類；D-ヒドロキシ安息香酸エステル類などの防腐剤；ストロベリーフレーバー、ペパーミントなどのフレーバー類などの製剤用添加物を用いることができる。また、カプセル剤、錠剤、散剤、又は顆粒剤などの固形製剤の製造には、例えば、乳糖、ブドウ糖、蔗糖、マンニトなどの賦形剤；澱粉、アルギン酸ソーダなどの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウム、タルクなどの滑沢剤；ポリビニールアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチンなどの結合剤；脂肪酸エステルなどの界面活性剤；グリセリンなどの可塑剤を用いることができる。

非経口投与に適する製剤のうち注射剤や点滴剤などの血管内投与用製剤は、好ましくはヒト血液と等張の水性媒体を用いて調製することができる。例えば、注射剤は、塩溶液、ブドウ糖溶液、又は塩水とブドウ糖溶液の混合物から選ばれた水性媒体を用い、常法に従って適当な助剤とともに溶液、懸濁液、又は分散液として調製することができる。腸内投与のための坐剤は、例えばカカオ脂、水酸化脂肪又は水酸化カルボン酸などの担体を用いて調製することができる。噴霧剤は、

ヒトの口腔及び気道粘膜を刺激せず、かつ有効成分である上記の物質を微細な粒子として分散させて吸収を促進することのできる担体を用いて調製することができ、このような担体として、例えば、乳糖又はグリセリンなどを用いることができる。有効成分である上記物質及び用いる担体の性質により、エアロゾルやドライパウダーなどの形態の製剤として調製することができる。非経口用の製剤の製造には、例えば、希釈剤、香料、防腐剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑性剤などから選択される1又は2以上の製剤用添加物を用いることができる。

本発明の医薬の投与量及び投与頻度は特に限定されず、有効成分である上記物質の種類、投与経路、治療及び／又は予防の目的、患者の年齢及び体重、症状の性質及び重症度などの種々の条件に応じて適宜選択することが可能である。例えば、成人1日当り1~50mg/kgを3~4回に分けて投与するのが好ましい。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらの実施例に限定されることはない。なお、以下の実施例における化合物の番号は表1ないし表4に好ましい化合物として例示した化合物の番号に対応させてある(EtOHは、エタノールを意味する)。

例1 (参考例) : 5,7-ジヒドロキシ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン [化合物 (1)]

水素化ナトリウム 3.2 g (80 mmol) をエタノール 100 ml 中に 0℃でゆっくり加えた。ついでこの懸濁液にマロン酸ジエチル 12.2 ml (80 mmol)、特開平 5-97855 号公報に記載された方法により合成した 3-アミノ-5-(2-フリル)-1,2,4-トリアゾール 12 g (80 mmol) を加えた後、混合物を 7 時間加熱還流した。反応物を室温に戻しエーテルを加え析出した固体を濾取した。得られた固体をエーテルで洗浄、乾燥した後、水 200 ml に溶解した。この溶液に濃塩酸を加えて pH

が 4 程度になるよう調整した。0℃でしばらく静置し析出した固体を濾取した。得られた固体を水、エーテルで洗浄し、ついで乾燥して表記化合物 (1) 12.4 g (収率 : 71%) を白色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm) : 7.90-7.75(m, 1H), 7.08-6.79(m, 1H), 6.70-6.57(m, 1H), 5.08(s(br), 1H)
MS (m/e) : 218 (M⁺)

例2 (参考例) : 5,7-ジクロロ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン [化合物 (2)]

例1で得られる化合物 (1) 20 g (91.7 mmol) をオキシ塩化リン 50 ml 中で 4 時間加熱還流した。反応物を室温に戻し、溶媒を減圧留去して残渣を氷水中に投入した。析出した固体を濾取し、水洗、乾燥することにより表記化合物 (2) 15.1 g (収率 : 73%) を淡茶色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm) : 7.66(t, J=1.0Hz, 1H), 7.35(t, J=3.5Hz, 1H), 7.22(s, 1H), 6.62(dd, J=3.5Hz, 1.5Hz, 1H)
MS (m/e) : 256, 254(M⁺)

例3 (参考例) : 2-(2-フリル)-5,7-ジフェノキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン [化合物 (3)]

フェノール 13.8 g (147 mmol) をテトラヒドロフラン(THF)に溶解し、この溶液に水素化ナトリウム 5.88 g (147mmol) をゆっくり加えた。ついで、例2で得られる化合物 (2) 15 g (58.8 mmol) を加えて 4 時間加熱還流した。反応物を室温に戻しエーテルを加え、析出した固体を濾取した。得られた固体をエーテルで洗浄し、ついで乾燥することにより表記化合物 (3) 26.8 g (収率 : 定量的) を白色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm) : 7.65-7.13(m, 12H), 6.59-6.54(m, 1H), 5.82(s, 1H)

MS (m/e): 370 (M⁺)

例 4 (参考例) : 7-アミノ-2-(2-フリル)-5-フェノキシ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン [化合物 (4)]

例 3 で得られる化合物 (3) 500 mg (1.39 mmol) にアセトニトリル 10 ml、アミンモニア水 10 ml を加え、この混合物を 40℃ で 5 時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣にクロロホルムと水を加えて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した後、残渣をエタノールより再結晶して表記化合物 (4) 255 mg (収率: 62%) を白色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm) : 8.10 (s(br), 2H), 7.88 (d, J=0.7 Hz, 1H), 7.50-7.21 (m, 5H), 7.06 (t, J=1.0 Hz, 1H), 6.68 (dd, J=3.3 Hz, 1.7 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H)

MS (m/e): 293 (M⁺)

IR (KBr; cm⁻¹) : 1649, 1600, 1585, 1564, 1461, 1322

融点 : 208.9-210.5℃

例 5 (参考例) : 2-(2-フリル)-5,7-ビス(2,4-ジクロロフェノキシ)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン [化合物 (5)]

例 2 で得られる化合物 (2) と 2,4-ジクロロフェノールを用い、例 3 と同様にして表記化合物 (5) (収率: 58%) を淡茶色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm) : 7.65-7.15 (m, 8H), 6.55 (dd, J=3.5 Hz, 2.0 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H)

MS (m/e): 507 (M⁺)

例 6 (実施例) : 7-アミノ-5-(2,4-ジクロロフェノキシ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン [化合物 (6)]

例 5 で得られる化合物 (5) を用い、例 4 と同様にして表記化合物 (6) (収

率: 95%) を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm) : 8.22 (s(br), 2H), 7.88 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=9.1 Hz, 2.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.68 (dd, J=3.5 Hz, 2.0 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H)

MS (m/e): 361 (M⁺)

IR (KBr; cm⁻¹) : 1654, 1604, 1571, 1459

融点 : >290℃

例 7 (参考例) : 2-(2-フリル)-5,7-ビス(2,4,6-トリクロロフェノキシ)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン [化合物 (7)]

例 2 で得られる化合物 (2) と 2,4,6-トリクロロフェノールを用い、例 3 と同様にして表記化合物 (7) (収率: 49%) を淡茶色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm) : 7.65-7.15 (m, 8H), 6.55 (dd, J=3.5 Hz, 2.0 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H)

MS (m/e): 577 (M⁺)

例 8 (実施例) : 7-アミノ-2-(2-フリル)-5-(2,4,6-トリクロロフェノキシ)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン [化合物 (8)]

例 7 で得られる化合物 (7) を用い、例 4 と同様にして表記化合物 (8) (収率: 59%) を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm) : 8.51 (s(br), 2H), 7.92 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.71 (dd, J=3.5 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H)

MS (m/e): 395 (M⁺)

IR (KBr; cm⁻¹) : 1645, 1594, 1326

融点 : >290℃

例 9 (参考例) : 2-(2-フリル)-7-ヒドロキシ-5-フェニル[1,2,4]トリアゾロ

[1,5-a]ピリミジン [化合物 (9)]

3-アミノ-5-(2-フリル)-1,2,4-トリアゾール 3 g (20 mmol) とベンゾイル酢酸エチル 3.64 ml (21 mmol) を酢酸 30 ml 中、120°C で 12 時間撹拌した。反応混合物を室温に戻し、クロロホルムと水を加えて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して表記化合物 (9) 2.78 g (収率: 50%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm) : 7.95-7.86 (m, 3H), 7.60-7.52 (m, 3H), 7.16 (s (br), 1H), 6.72 (s (br), 1H), 6.34 (s, 1H)
MS (m/e) : 278 (M⁺)

例 10 (参考例) : 7-クロロ-2-(2-フリル)-5-フェニル [1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリミジン [化合物 (10)]

例 9 で得られる化合物 (9) 1.3 g (4.67 mmol) をオキシ塩化リン 15 ml 中で加熱還流した。反応物を室温に戻し水中に注入し、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗、乾燥して表記化合物 (10) 1.27 g (収率: 92%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm) : 8.40-8.31 (m, 3H), 7.99 (d, J=1.0Hz, 1H), 7.63-7.58 (m, 3H), 7.32 (d, J=3.5Hz, 1H), 6.76 (dd, J=3.5Hz, 2.0Hz, 1H)
MS (m/e) : 298, 296 (M⁺)

例 11 (参考例) : 7-アミノ-2-(2-フリル)-5-フェニル [1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリミジン [化合物 (11)]

例 10 で得られる化合物 (10) 690 mg (2.33 mmol) をアンモニアを飽和したエタノール中で 3 時間加熱還流した。溶媒を留去した後、残渣にクロロホルムと水を加えて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した後、残渣をエタノールより再結晶して表記化合物 (11) 380 mg (収率: 59%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm) : 8.23 (s (br), 2H), 8.08-8.04 (m, 2H), 7.93 (t, J=1.0Hz, 1H), 7.59-7.49 (m, 3H), 7.18 (d, J=3.0Hz, 1H), 6.79 (s, 1H),

6.72 (dd, J=3.5Hz, 1.5Hz, 1H)

MS (m/e) : 277 (M⁺)

IR (KBr; cm⁻¹) : 1643, 1637, 1592, 1968, 1384

融点 : >270 °C (分解)

例 12 (実施例) : 7-アミノ-5-(3,4-ジメトキシフェノキシ)-2-(2-フリル) [1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリミジン [化合物 (12)]

3,4-ジメトキシフェノール 1.17 g (7.58 mmol) をジメチルホルムアミド (DMF) 15 ml に溶解し、水素化ナトリウム 404 mg (10.12 mmol) を 0°C でゆつくり加えた。ついで、この混合物に例 8 で得られる化合物 (8) 1.0 g (2.53 mmol) を加え、100°C で 4 時間撹拌した。反応物を室温に戻し、水、ついでクロロホルムを加えて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルム) により精製した。得られた固体をエタノールで洗浄して表記化合物 (12) 1.0 g (収率: 定量的) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm) : 8.08 (s (br), 1H), 7.89 (d, J=1.0Hz, 1H), 7.08-6.67 (m, 5H), 5.73 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H)
MS (m/e) : 353 (M⁺)

IR (KBr; cm⁻¹) : 1637, 1589, 1564, 1461, 1400

融点 : 263.5-264.5°C

例 13 (実施例) : 7-アミノ-2-(2-フリル)-5-(4-フェニルフェノキシ) [1,2,4] トリアゾロ [1,5-a] ピリミジン [化合物 (13)]

4-フェニルフェノール 1.29 g (7.59 mmol) を DMF 15 ml に溶解し、水素化ナトリウム 404 mg (10.12 mmol) を 0°C でゆつくり加えた。ついで、この混合物に例 8 で得られる化合物 (8) 1.0 g (2.53 mmol) を加え、100°C で 3 時間撹拌した。反応混合物を室温に戻し、水、ついでクロロホルムを加えて抽出した。有機

層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して得られた残渣を DMF-水より再結晶して表記化合物 (13) 580 mg (収率: 62%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 8.15 (s(br), 2H), 7.89 (t, J=1.0Hz, 1H), 7.77-7.69 (m, 4H), 7.52-7.30 (m, 5H), 7.07 (d, J=3.3Hz, 1H), 6.68 (dd, J=3.6Hz, 2.0Hz, 1H), 5.84 (s, 1H)

MS (m/e): 369 (M⁺)

IR (KBr; cm⁻¹): 1662, 1654, 1604, 1560, 1216

融点: >290°C

例 14 (参考例): 7-アミノ-5-ベンジルオキシ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン [化合物 (14)]

例 8 で得られる化合物 (8) 0.8 g とベンジルアルコール 0.63 ml とを用い、例 12 と同様にして表記化合物 (14) (収率: 90%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 7.89 (s(br), 2H), 7.48-7.31 (m, 6H), 7.09 (d, J=3.3Hz, 1H), 6.70 (dd, J=3.3Hz, 1.7Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.40 (s, 2H)

MS (m/e): 307 (M⁺)

IR (KBr; cm⁻¹): 1654, 1608, 1473, 1336

融点: 251.5-253.0°C

例 15 (参考例): 7-アミノ-2-(2-フリル)-5-モルホリノ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン [化合物 (14)]

例 4 で得られる化合物 (4) 0.8 g (2.73 mmol) をモルホリン 5 ml に溶解し、DBU 0.45 ml を加えて一夜加熱還流した。溶媒を減圧留去した後、残渣にエーテルを加え、析出した固体を濾取した。得られた固体をエーテルで洗浄後、エタノールより再結晶して表記化合物 (15) (収率: 52%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 7.85 (t, J=1.0Hz, 1H), 7.52 (s(br), 2H), 7.02 (d, J=4.0Hz, 1H), 6.66 (dd, J=3.5Hz, 2.0Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 3.69 (t, J=4.0Hz,

4H), 3.52 (t, J=4.6Hz, 4H)

MS (m/e): 286 (M⁺)

IR (KBr; cm⁻¹): 1654, 1604, 1569, 1490

融点: >290°C

例 16 (参考例): 7-アミノ-2-(2-フリル)-5-(4-メチルピペラジニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン・塩酸塩 [化合物 (16)]

例 4 で得られる化合物 (4) 1.0 g (3.41 mmol) と N-メチルピペラジン 5 ml とを用い、例 15 と同様にして 7-アミノ-2-(2-フリル)-5-(4-メチルピペラジニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン 600 mg (収率: 59%) を得た。得られた 7-アミノ-2-(2-フリル)-5-(4-メチルピペラジニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン 600 mg (2.10 mmol) を 4N 塩酸-酢酸エチル中で 30 分攪拌した。溶媒を留去し、残渣にエーテルを加えて析出した固体を濾取した。得られた固体を乾燥して表記化合物 (16) 303 mg (収率: 25%, 2 工程) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 7.90 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.81 (s(br), 2H), 7.13 (d, J=3.5Hz, 1H), 6.69 (dd, J=3.5Hz, 1.5Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.40-4.34 (m, 2H), 3.58-3.38 (m, 4H), 3.16-3.03 (m, 2H), 2.76 (d(br), J=4.0Hz, 3H)

MS (m/e): 299 (M⁺)

IR (KBr; cm⁻¹): 1647, 1604, 1575, 1519

融点: 224.0-226.5°C

例 17 (参考例): 7-アミノ-2-(2-フリル)-5-(4-フェニルピペラジニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン [化合物 (17)]

例 6 で得られる化合物 (6) 800 mg (2.21 mmol) をジメチルスルホキシド (DMSO) 5 ml に溶解し、N-フェニルピペラジン 1.07 ml (6.65 mmol) 及び DBU 0.3 ml (2.21 mmol) を加えて 140°C で 6 時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、クロロホルムと 1N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて抽出した。有機層を

無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、得られた精製物をエタノールより再結晶して表碣化合物 (17) 430 mg (収率 : 54%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm) : 7.86 (s, 1H), 7.52 (s(br), 2H), 7.28-7.21 (m, 2H), 7.04-6.97 (m, 3H), 6.81 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 6.67 (dd, $J=3.3\text{Hz}$, 1.7Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 3.79-3.69 (m, 4H), 3.28-3.21 (m, 4H)

MS (m/e) : 361 (M^+)

IR (KBr; cm^{-1}) : 1658, 1598, 1502, 1490

融点 : 277.5-280.0 $^{\circ}\text{C}$

例 18 (参考例) : 7-アミノ-2-(2-フリル)-5-ビペラジニル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン・塩酸塩 [化合物 (18)]

例 26 で得られる化合物 (26) 2.03 g (5.27 mmol) に 4N 塩酸-1,4-ジオキサエンを加えた後、この懸濁液を室温で 4 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物にエーテルを加え、析出した固体を濾取した。固体をエーテルで洗浄後、減圧乾燥して化合物 (18) 1.70 g (収率 : 定量的) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm) : 7.93 (t, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 6.73 (dd, $J=1.7\text{Hz}$, 0.7Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.91-3.81 (m, 4H), 3.24-3.15 (m, 4H)

MS (m/e) : 361 (M^+)

例 19 (実施例) : 7-アミノ-5-(4-ベンジルビペラジニル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン [化合物 (19)]

例 6 で得られる化合物 (6) 800 mg (2.21 mmol) を DMSO 5 ml に溶解し、 N -ベンジルビペラジニル 1.73 ml (9.94 mmol)、 DBU 0.33 ml (2.21 mmol) を加えた後、この混合物を 140 $^{\circ}\text{C}$ で一夜攪拌した。反応混合物を室温に戻し、水、クロロホルムを加えて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム

で乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : 1% メタノール-クロロホルム) により精製し、得られた精製物をエタノール-イソプロピルエーテル (1 : 5) より再結晶して表碣化合物 (19) 275mg (収率 : 33%) を褐色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm) : 7.56 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.35-7.30 (m, 5H), 7.17 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 6.54 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.33 (s(br), 2H), 3.72 (s(br), 4H), 3.56 (s(br), 2H), 2.53 (s(br), 4H)

MS (m/e) : 375 (M^+)

IR (KBr; cm^{-1}) : 2371, 1651, 1604, 1564, 1244

融点 : >230 $^{\circ}\text{C}$ (分解)

元素分析 : $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}$ 0.2 H_2O 0.3 EtOH として

実測値 (%) : C 62.99, H 5.77, N 25.05

計算値 (%) : C 62.98, H 5.96, N 24.96

例 20 (実施例) : 7-アミノ-2-(2-フリル)-5-(4-ビペロニルビペラジニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン [化合物 (20)]

N -ビペロニルビペラジニルを用い、例 19 と同様にして表碣化合物 (20) を (収率 : 73%) 褐色固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm) : 7.56 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.35-7.30 (m, 5H), 7.17 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 6.54 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.33 (s(br), 2H), 3.72 (s(br), 4H), 3.56 (s(br), 2H), 2.53 (s(br), 4H)

MS (m/e) : 419 (M^+)

IR (KBr; cm^{-1}) : 3302, 2380, 1556, 1512, 1462, 1383

融点 : 265.5-267.0 $^{\circ}\text{C}$

元素分析 : $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_3$ 0.1 H_2O 0.2 EtOH として

実測値 (%) : C 59.79, H 5.12, N 22.83

計算値 (%) : C 59.71, H 5.24, N 22.78

例 21 (実施例) : 7-アミノ-5-[4-(3,4-ジメトキシベンジル)ピペラジニル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン [化合物 (21)]

N-(3,4-ジメトキシベンジル)ピペラジンをいい、例 19 と同様にして表記化合物 (21) (収率 : 85%) を黄色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm) : 7.56 (s, 1H), 7.18 (d, J=3.3Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.54 (dd, J=3.3Hz, 1.7Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 5.56 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.70-3.68 (m, 4H), 3.45 (s, 2H), 2.51-2.48 (m, 4H)

MS (m/e) : 435 (M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹) : 3446, 2366, 1649, 1560, 1230

融点 : 223.4-224.5°C

元素分析 : C₂₄H₂₈N₄O₃ として

実測値 (%) : C 60.38, H 5.92, N 22.12

計算値 (%) : C 60.68, H 5.79, N 22.51

例 22 (実施例) : 7-アミノ-5-[4-(4-アニシル)ピペラジニル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン [化合物 (22)]

N-(4-アニシル)ピペラジンをいい、例 19 と同様にして表記化合物 (22) (収率 : 定量的) を黄色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm) : 7.57 (s, 1H), 7.19 (d, J=3.3Hz, 1H), 6.95-6.84 (m, 4H), 6.55 (dd, J=3.3Hz, 1.7Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.41 (s(br), 2H), 3.89-3.85 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.16-3.12 (m, 4H)

MS (m/e) : 391 (M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹) : 3115, 2382, 1655, 1601, 1570, 1508

融点 : 280.0-281.8°C

元素分析 : C₂₆H₂₄N₄O₃ 0.2H₂O として

実測値 (%) : C 61.02, H 5.50, N 24.52

計算値 (%) : C 60.81, H 5.46, N 24.82

例 23 (実施例) : 7-アミノ-2-(2-フリル)-5-[4-(2-ピリミジニル)ピペラジニル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン [化合物 (23)]

N-(2-ピリミジニル)ピペラジンをいい、例 19 と同様にして表記化合物 (23) (収率 : 62%) を褐色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm) : 8.34 (d, J=4.6Hz, 2H), 7.57 (t, J=1.0Hz, 1H), 7.19 (d, J=3.3Hz, 1H), 6.56-6.53 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.40 (s(br), 2H), 3.97-3.93 (m, 4H), 3.84-3.81 (m, 4H)

MS (m/e) : 363 (M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹) : 3157, 2382, 1650, 1589, 1489, 1238

融点 : >291°C

例 24 (実施例) : 7-アミノ-2-(2-フリル)-5-[4-(2-メトキシエチル)ピペラジニル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン [化合物 (24)]

N-(2-メトキシエチル)ピペラジンをいい、例 19 と同様にして表記化合物 (24) (収率 : 54%) を黄色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm) : 7.56 (s, 1H), 7.18 (d, J=3.3Hz, 1H), 6.55 (dd, J=3.3Hz, 1.7Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.41 (s(br), 2H), 3.77 (s(br), 4H), 3.57 (t, J=5.3Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.63 (s(br), 6H)

MS (m/e) : 343 (M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹) : 3160, 2384, 1661, 1606, 1560

融点 : 163.5-165.5

元素分析 : C₁₈H₂₁N₅O₂ 0.4H₂O 0.1ヘキサンとして

実測値 (%) : C 55.19, H 6.61, N 27.49

計算値 (%) : C 55.51, H 6.51, N 27.30

例 25 (実施例) : 7-アミノ-2-(2-フリル)-5-[4-(3-フェニルプロピル)ピペラジニル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン [化合物 (25)]

N-(3-フェニルプロピル)ピペラジンをを用い、例 19 と同様にして表記化合物 (25) (収率 : 68%) を褐色固体として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm) : 7.84 (s, 1H), 7.45 (s(br), 2H), 7.28-7.17 (m, 5H), 7.01 (d, J=3.3Hz, 1H), 6.66 (dd, J=3.3Hz, 1.7Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 3.55 (s(br), 4H), 2.65-2.59 (m, 2H), 2.43 (s(br), 4H), 2.35-2.30 (m, 2H), 1.77 (s(br), 2H)

MS (m/e) : 403 (M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹) : 3383, 2366, 1645, 1604, 1574

融点 : 165.0-167.5°C

例 26 (実施例) : 7-アミノ-2-(2-フリル)-5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジニル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン [化合物 (26)]

N-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジンをを用い、例 19 と同様にして表記化合物 (26) を白色固体として得た。

収率 : 44%

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm) : 7.85 (t, J=1.0Hz, 1H), 7.53 (s(br), 2H), 7.02 (d, J=3.3Hz, 1H), 6.67 (dd, J=3.3Hz, 1.7Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 3.57 (s(br), 4H), 3.44 (s(br), 4H), 1.43 (s, 9H)

MS (FAB) : 386 (M⁺1)

IR (KBr, cm⁻¹) : 3151, 2910, 2384, 1653, 1568, 1414, 1232

融点 : 223.4-224.5°C

元素分析 : C₁₄H₁₅N₅O₃ 0.1H₂O として

実測値 (%) : C 55.82, H 6.12, N 25.02

計算値 (%) : C 55.83, H 6.04, N 25.32

例 27 (実施例) : 7-アミノ-2-(2-フリル)-5-[4-(2-(4-フルオロベンゾイル)エチル)ピペラジニル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン [化合物 (27)]

例 18 で得られる化合物 (18) 500 mg (1.55 mmol) をエタノール 10 ml に溶解し、この溶液に炭酸カリウム 860 mg (6.22 mmol) を加えて室温で 5 分間撹拌した。ついで N-[2-(4-フルオロベンゾイル)エチル]ピペラジン 870 mg (4.66 mmol) を加え室温で 5 時間撹拌した。反応終了後、反応混合物にクロロホルムと水を加えて抽出した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : 4% メタノール-クロロホルム) により精製し、得られた精製物をエタノールより再結晶して表記化合物 (27) 151 mg (収率 : 22%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm) : 8.12-8.01 (m, 2H), 7.85 (dd, J=1.7Hz, 1.0Hz, 1H), 7.48 (s(br), 2H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.00 (d, J=3.3Hz, 1H), 6.67 (dd, J=3.3Hz, 1.7Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 3.54 (s(br), 4H), 3.34 (s(br), 4H), 3.28-3.23 (m, 2H), 2.75-2.73 (m, 2H)

MS (FAB) : 436 (M⁺1)

IR (KBr, cm⁻¹) : 3152, 2839, 2375, 1660, 1599, 1574

融点 : 199.4-202.5°C

元素分析 : C₂₂H₂₂N₄O₃ 0.2H₂O 0.1EtOH として

実測値 (%) : C 60.04, H 5.12, N 22.07

計算値 (%) : C 60.10, H 5.22, N 22.10

例 28 (実施例) : 7-アミノ-2-(2-フリル)-5-[4-(4-フルオロベンゾイル)ブチル]ピペラジニル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン [化合物 (28)]

N-[4-(4-フルオロベンゾイル)ブチル]ピペラジンをを用い、例 27 と同様にして表記化合物 (28) (収率 : 19%) を薄黄色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm) : 8.01-7.97 (m, 2H), 7.56 (d, J=1.0Hz, 1H), 7.18-7.01 (m, 3H), 6.54 (dd, J=3.3Hz, 1.7Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.33 (s(br), 1H),

3.71-3.01(m, 4H), 2.99-2.96(m, 2H), 2.53-2.49(m, 4H), 2.45-2.40(m, 2H), 1.82-1.76(m, 2H)

MS (m/e) : 463 (M⁺)

IR (KBr, cm⁻¹) : 3295, 2955, 2384, 1647, 1599, 1560, 1232

融点 : 204.3-206.0°C

元素分析 : C₂₄H₂₆N₂O₂F として

実測値(%) : C 62.01, H 5.91, N 20.84

計算値(%) : C 62.19, H 5.65, N 21.15

例 29 (参考例) : 5-クロロ-7-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン [化合物 (29)]

例 2 で得られる化合物 (2) 17.4 g (68.3 mmol) をエタノール 180 ml に懸濁させ、0°C で攪拌しながらペラトリルアミン 30.9 ml (205 mmol) を加えた。反応物を室温に戻し 2 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、クロロホルムを加え、希塩酸、次いで水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することで表記化合物 (29) 22.7 g (収率 : 86%) を白色粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm) : 7.58(t, J=1.0Hz, 1H), 7.25(d, J=3.6Hz, 1H), 6.95-6.85(m, 3H), 6.70-6.64(m, 1H), 6.56(dd, J=3.6, 2.0Hz, 1H), 6.21(s, 1H), 4.53(d, J=5.6Hz, 2H), 3.91(s, 3H), 3.89(s, 3H)

MS (m/e) : 387, 385 (M⁺)

例 30 (参考例) : 7-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-5-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジニル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン [化合物 (30)]

例 29 で得られる化合物 (29) 800 mg (2.08 mmol)、1-(4-クロロフェニル)ピペラジン・2 塩酸塩 2.24 g (8.32 mmol)、及び DBU 2.31 ml (16.6 mmol) をエ

タノール 35 ml に溶解し、一夜加熱還流した。反応物を室温に戻し、クロロホルムと水を加え抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : 20%ヘキサシン-酢酸エチル) で精製し表記化合物 (32) 638 mg (収率 : 56%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm) : 7.54(s, 1H), 7.26-7.17(m, 3H), 6.94-9.80(m, 5H), 6.54(dd, J=3.6Hz, 2.0Hz, 1H), 6.25(t, J=5.3Hz, 1H), 5.41(s, 1H), 4.47(d, J=5.3Hz, 2H), 3.92-3.78(m, 10H), 3.30-3.20(m, 4H)

MS (m/e) : 545, 543 (M⁺)

例 31 (参考例) : 7-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-5-[4-(3-クロロフェニル)ピペラジニル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン [化合物 (31)]

例 29 で得られる化合物 (29) 800 mg (2.08 mmol)、1-(3-クロロフェニル)ピペラジン・塩酸塩 1.23 g (5.29 mmol)、及び DBU 1.15 ml (8.32 mmol) を用い例 30 と同様の操作を行うことにより表記化合物 (31) 673 mg (収率 : 59%) をクリーム色粉末として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm) : 8.40-8.33(m, 1H), 7.95(d, J=1.0Hz, 1H), 7.38-6.85(m, 8H), 6.77(dd, J=3.3Hz, 1.7Hz, 1H), 5.89-5.88(m, 2H), 3.84(s, 3H), 3.82(s, 3H), 3.95-3.75(m, 4H), 3.40-3.25(m, 4H)

MS (m/e) : 545 (M⁺)

例 32 (参考例) : 7-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-5-[4-(2-クロロフェニル)ピペラジニル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン [化合物 (32)]

例 29 で得られる化合物 (29) 800mg (2.08 mmol)、1-(2-クロロフェニル)ピペラジン 1.23g (6.24 mmol)、及び DBU 1.0 ml (7.30 mmol) を用い、例 30 と同様の操作を行うことにより表記化合物 (32) 732mg (収率 : 64%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm) : 7.54 (t, J=1.0 Hz, 1H), 7.42-6.83 (m, 8H), 6.54 (dd, J=3.3 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.25 (brt, J=5.3 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.47 (d, J=5.3 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.95-3.86 (m, 4H), 3.15-3.08 (m, 4H)

例 33 (参考例) : 7-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-5-[4-(2-メトキシフェニル)ビベラジニル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン [化合物 (33)]

例 29 で得られる化合物 (29) 800 mg (2.08 mmol) と 1-(2-メトキシフェニル)ビベラジン 1.10 ml (6.24 mmol) をエタノール 30 ml 中で一夜加熱還流した。反応物を室温に戻し、クロロホルムと水を加え抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留置し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : 20% クロロホルム-ヘキサゲン) で精製し、表記化合物 (33) 574 mg (収率 : 51%) を黄色粉末として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm) : 8.27 (brt, J=6.3 Hz, 1H), 7.85 (d, J=0.7 Hz, 1H), 7.15-6.86 (m, 8H), 6.68-6.66 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.50 (d, J=6.3 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.82-3.69 (m, 4H), 3.06-2.90 (m, 4H)

MS (m/e) : 541 (M⁺)

例 34 (参考例) : 7-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-5-[4-(4-フルオロフェニル)ビベラジニル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン [化合物 (34)]

例 29 で得られる化合物 (29) 200 mg (0.52 mmol) 、及び 1-(4-フルオロフェニル)ビベラジン 374 mg (2.08 mmol) を用い、例 33 と同様の操作を行うことにより表記化合物 (34) 293 mg (収率 : 定量的) を白色粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm) : 7.54 (t, J=1.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J=3.3 Hz, 1H),

7.02-7.85 (m, 7H), 6.54 (dd, J=3.3 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.25 (t, J=5.6 Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.47 (d, J=5.6 Hz, 2H), 3.90-3.75 (m, 10H), 3.20-3.06 (m, 4H)
MS (m/e) : 529 (M⁺)

例 35 (参考例) : 5-(4-ブromoフェノキシ)-7-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン [化合物 (35)]

p-ブromoフェノール 675 mg (3.90 mmol) を DMF 15 ml に溶解し、攪拌しながら水酸化ナトリウム (60% 含有) 156 mg (3.90 mmol) を加えた。これに例 29 で得られる化合物 (29) 500 mg (1.30 mmol) を加え、100℃で一夜攪拌した。反応物を室温に戻し、水とクロロホルムを加え抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留置し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : 20% ヘキサゲン-クロロホルム) で精製し、表記化合物 (35) 260 mg (収率 : 38%) を黄色粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm) : 7.56-7.55 (m, 1H), 7.49 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.18 (d, J=3.3 Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.95-6.87 (m, 3H), 6.56-6.53 (m, 2H), 5.79 (s, 1H), 4.52 (d, J=5.6 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (s, 3H)
MS (m/e) : 523, 521 (M⁺)

例 36 (参考例) : 7-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-5-(4-ブromoフェノキシ)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン [化合物 (36)]

p-ブromoフェノール 890 mg (5.84 mmol) 、水酸化ナトリウム (60% 含有) 234 mg (5.84 mmol) 、及び例 29 で得られる化合物 (29) 750 mg (1.95 mmol) を用い、例 35 と同様の操作を行うことにより表記化合物 (36) 330 mg (収率 : 34%) を黄色粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm) : 7.55 (t, J=0.7 Hz, 1H), 7.16 (d, J=3.3 Hz, 1H), 7.10-6.80 (m, 8H), 6.53-6.49 (m, 2H), 5.75 (s, 1H), 4.49 (d, J=5.3 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.95-3.80 (m, 2H), 1.87-1.75 (m, 2H), 1.08-0.98 (m, 3H)

MS (m/e) : 501 (M⁺)

例 37 (参考例) : 5-(4-ブトキシフェノキシ)-7-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,5-a]ピリミジン [化合物 (37)]

p-ブトキシフェノール 1.04 g (6.23 mmol)、水素化ナトリウム (60%含有) 250 mg (6.23 mmol)、及び例 29 で得られる化合物 (29) 800 mg (2.08 mmol) を用い、例 35 と同様の操作を行うことにより表記化合物 (37) 377 mg (収率 : 35%) を黄色粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm) : 7.55 (t, J=1.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.9 Hz, 2H), 6.94-6.83 (m, 5H), 6.57-6.52 (m, 2H), 5.81 (s, 1H), 4.49 (d, J=5.9 Hz, 2H), 3.96 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 1.83-1.72 (m, 2H), 1.55-1.43 (m, 2H), 0.99 (t, J=7.4 Hz, 3H)

MS (m/e) : 515 (M⁺)

例 38 (参考例) : 7-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-5-(3,4,5-トリメトキシフェノキシ)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン [化合物 (38)]

3,4,5-トリメトキシフェノール 1.19 g (6.48 mmol)、水素化ナトリウム (60%含有) 260 mg (6.48 mmol)、及び例 29 で得られる化合物 (29) 800 mg (2.08 mmol) を用い、例 35 と同様の操作を行うことにより表記化合物 (38) 530 mg (収率 : 46%) を黄土色粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm) : 7.56 (t, J=1.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.94-6.85 (m, 3H), 6.54 (dd, J=3.3 Hz, 1.7 Hz, 1H), 6.57-6.53 (m, 1H), 6.40 (s, 2H), 5.76 (s, 1H), 4.51 (d, J=5.6 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 6H)

MS (m/e) : 533 (M⁺)

例 39 (参考例) : 7-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-5-ビベリジノ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン [化合物 (39)]

ビベリジン 0.62 ml (6.23 mmol) 及び例 29 で得られる化合物 (29) 600 mg (1.56 mmol) を用い、例 33 と同様の操作を行うことにより表記化合物 (39) 480 mg (収率 : 71%) を乳白色粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm) : 7.53 (t, J=1.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.95-6.84 (m, 3H), 6.52 (dd, J=3.3 Hz, 1.7 Hz, 1H), 6.15 (t, J=5.6 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.44 (d, J=5.6 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.70-3.63 (m, 4H), 1.70-1.55 (m, 6H)

MS (m/e) : 434 (M⁺)

例 40 (参考例) : 7-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-5-(1-ヘキサメチレンイミノ)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン [化合物 (40)]

ヘキサメチレンイミン 0.54 ml (4.83 mmol) 及び例 29 で得られる化合物 (29) 620 mg (1.61 mmol) を用い、例 33 と同様の操作を行うことにより表記化合物 (40) 510 mg (収率 : 71%) を白色粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm) : 7.53 (t, J=1.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.95-6.83 (m, 3H), 6.52 (dd, J=3.5 Hz, 1.5 Hz, 1H), 6.17 (t, J=5.4 Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.44 (d, J=5.4 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.76-3.50 (m, 4H), 1.85-1.70 (m, 4H), 1.55-1.48 (m, 4H)

MS (m/e) : 448 (M⁺)

例 41 (参考例) : 5-(4-ベンジルビベリジノ)-7-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン [化合物 (41)]

4-ベンジルビベリジン 1.10 ml (6.23 mmol) 及び例 29 で得られる化合物 (29) 800 mg (2.07 mmol) を用い、例 33 と同様の操作を行うことにより表記化合物 (41) 726 mg (収率 : 67%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 7.53(t, J=0.7Hz, 1H), 7.30-7.12(m, 6H), 6.94-6.83(m, 3H), 6.52(dd, J=3.3Hz, 2.0Hz, 1H), 6.15(t, J = 5.6Hz, 1H), 5.37(s, 1H), 4.43(d, J=5.6Hz, 4H), 3.89(s, 3H), 3.87(s, 3H), 2.90-2.80(m, 2H), 2.56-2.53(m, 2H), 1.84-1.62(m, 3H), 1.13-1.21(m, 2H)
MS (m/e) : 524 (M⁺)

例 42 (参考例) : 5-ベンジルアミノ-7-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン [化合物 (42)]

例 29 で得られる化合物 (29) 800 mg (2.07 mmol)、ベンジルアミン 0.71 ml (6.50 mmol)、及び DBU 0.29 ml (2.16 mmol) をエタノール 30 ml に溶解し、一夜加熱還流した。反応物を室温に戻し、クロロホルムと水を加え抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルム) で精製し表配化合物 (42) 720 mg (収率: 73%) を黄色粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 7.52(t, J=0.7Hz, 1H), 7.35-7.14(m, 6H), 6.87-6.82(m, 3H), 6.52(dd, J=3.3Hz, 1.7Hz, 1H), 6.30-6.20(m, 1H), 5.16(s, 1H), 4.61(d, J=5.9Hz, 2H), 4.37(d, J=5.3Hz, 2H), 3.88(s, 3H), 3.86(s, 3H)
MS (m/e) : 456 (M⁺)

例 43 (参考例) : 7-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-5-フェネチルアミノ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン [化合物 (43)]

例 29 で得られる化合物 (29) 800mg(2.07mmol)、フェネチルアミン 0.78 ml (6.23 mmol)、及び DBU 0.28 ml (2.07 mmol) を用い、例 42 と同様の操作を行うことにより表配化合物 (43) 620 mg (収率: 64%) を黄色粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 7.54(t, J=1.0Hz, 1H), 7.34-7.16(m, 5H), 6.91-6.82(m, 3H), 6.53(dd, J=3.3Hz, 1.7Hz, 1H), 6.21-6.17(m, 1H), 5.10(s, 1H), 4.39(d, J=5.3Hz, 2H), 3.88(s, 3H), 3.86(s, 3H), 3.71(q, J=6.6Hz, 2H),

2.93(t, J=6.6Hz, 2H)
MS (m/e) : 470 (M⁺)

例 44 (参考例) : 7-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-2-(2-フリル)-5-(3-フェニルプロピルアミノ)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン [化合物 (44)]

例 29 で得られる化合物 (29) 800 mg (2.07 mmol)、及び 3-フェニルプロピルアミン 0.92 ml (6.47 mmol) を用い、例 33 と同様の操作を行うことにより表配化合物 (44) 617 mg (収率: 59%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 7.52(t, J=1.0Hz, 1H), 7.28-7.13(m, 6H), 6.90-6.80(m, 3H), 6.53(dd, J=3.3Hz, 1.7Hz, 1H), 6.21-6.15(m, 1H), 5.08(s, 1H), 4.87-4.79(m, 1H), 4.39(d, J=5.6Hz, 2H), 3.88(s, 3H), 3.86(s, 3H), 3.50-3.40(m, 2H), 2.70(t, J=7.6Hz, 2H), 1.95(q, J=7.3Hz, 2H)
MS (m/e) : 484 (M⁺)

例 45 (参考例) : 7-(3,4-ジメトキシベンジルアミノ)-5-(3,4-ジメトキシフェネチルアミノ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン [化合物 (45)]

例 29 で得られる化合物 (29) 800 mg (2.07 mmol)、及び 3,4-ジメトキシフェネチルアミン 1.09 ml (6.47 mmol) を用い、例 33 と同様の操作を行うことにより表配化合物 (45) 529 mg (収率: 48%) を黄色粉末として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 8.91-8.10(m, 1H), 7.84(s, 1H), 7.30-7.20(m, 1H), 7.06-6.62(m, 8H), 5.32(s, 1H), 4.37(d, J=5.6Hz, 2H), 3.75-3.42(m, 14H), 2.74(t, J=7.6Hz, 2H)
MS (m/e) : 530 (M⁺)

例 46 (実施例) : 7-アミノ-5-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジニル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン [化合物 (46)]

例 30 で得られる化合物 (30) 620 mg (1.14 mmol) をトリフルオロ酢酸 10 ml に溶解し、アニソール 0.5 ml、ナフイオン 1.2 g を加え、1.5 時間加熱還流した。反応物を室温に戻し、ナフイオンを濾別し、更にナフイオンをメチルアミン・メタノール溶液、次いでメタノールでよく洗浄した。濾液及び洗液を減圧留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 0.2% トリエチルアミン・3% メタノール・クロロホルム) で精製し、エタノールから再結晶することにより表記化合物 (46) 205 mg (収率: 45%) を白色粉末として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 7.85 (s, 1H), 7.50 (s(br), 2H), 7.26 (d, J=9.4 Hz, 2H), 7.02 (d, J=3.3 Hz, 1H), 7.00 (d, J=9.4 Hz, 2H), 6.66 (dd, J=3.3 Hz, 2.0 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 3.78-3.66 (m, 4H), 3.30-3.22 (m, 4H)

MS (m/e): 395 (M⁺)

IR (KBr; cm⁻¹): 1659, 1601, 1570, 1495, 1234

融点: >270°C

元素分析: C₁₆H₁₆N₂OCl 0.1EtOH 0.2H₂O として

実測値(%): C 57.12, H 4.64, N 24.20

計算値(%): C 57.07, H 4.74, N 24.27

例 47 (実施例): 7-アミノ-5-[4-(3-クロロフェニル)ピペラジニル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン [化合物 (47)]

例 31 で得られる化合物 (31) 650 mg (1.20 mmol) を用い、例 46 と同様の操作を行うことにより表記化合物 (47) 118 mg (収率: 25%) を白色粉末として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 7.85 (s, 1H), 7.52 (s(br), 2H), 7.24 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.04-6.93 (m, 3H), 6.81 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.66 (dd, J=3.3 Hz, 2.0 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 3.74-3.67 (m, 4H), 3.35-3.26 (m, 4H)

MS (m/e): 395 (M⁺)

IR (KBr; cm⁻¹): 1666, 1650, 1603, 1485

融点: >300°C

元素分析: C₁₆H₁₆N₂OCl 0.3EtOH 0.4H₂O として

実測値(%): C 56.40, H 4.66, N 23.40

計算値(%): C 56.47, H 4.98, N 23.52

例 48 (実施例): 7-アミノ-5-[4-(2-クロロフェニル)ピペラジニル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン [化合物 (48)]

例 32 で得られる化合物 (32) 700 mg (1.28 mmol) を用い、例 46 と同様の操作を行うことにより表記化合物 (48) 271 mg (収率: 53%) を黄色粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 7.56 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=7.6 Hz, 1.3 Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.18 (d, J=3.3 Hz, 1H), 7.01-6.97 (m, 2H), 6.54 (dd, J=3.3 Hz, 1.7 Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.49 (s(br), 2H), 3.90-3.86 (m, 4H), 3.14-3.09 (m, 4H)

MS (m/e): 395 (M⁺)

IR (KBr; cm⁻¹): 1654, 1605, 1483, 1443, 1331, 1225

融点: 255.2-256.4°C

元素分析: C₁₆H₁₆N₂OCl 0.2EtOH として

実測値(%): C 57.57, H 4.65, N 24.21

計算値(%): C 57.53, H 4.78, N 24.21

例 49 (実施例): 7-アミノ-2-(2-フリル)-5-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン [化合物 (49)]

例 33 で得られる化合物 (33) 574 mg (1.06 mmol) を用い、例 46 と同様の操作を行うことにより表記化合物 (49) 188 mg (収率: 45%) を白色粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 7.56 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J=3.3 Hz, 1H),

7.08-6.87(m, 4H), 6.55(dd, J=3.3Hz, 1.7Hz, 1H), 5.63(s, 1H), 5.44(s(br), 2H), 3.90(s, 3H), 3.91-3.85(m, 4H), 3.15-3.09(m, 4H)

MS (m/e) : 391 (M⁺)

IR (KBr ; cm⁻¹) : 1659, 1655, 1605, 1488, 1240

融点 : 269.8-271.2°C

元素分析 : C₂₀H₂₄N₂O₂ 0.3EtOH として

実測値(%) : C 61.08, H 5.61, N 24.16

計算値(%) : C 61.05, H 5.67, N 24.19

例 50 (実施例) : 7-アミノ-5-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジニル]-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン [化合物 (50)]

例 34 で得られる化合物 (34) 620 mg (1.17 mmol) を用い、例 46 と同様の操作を行うことにより表記化合物 (50) 193 mg (収率 : 44%) を黄色粉末として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm) : 7.85(t, J=1.0Hz, 1H), 7.49(s(br), 1H), 7.13-6.96(m, 5H), 6.66(dd, J=3.3Hz, 2.0Hz, 1H), 5.72(s, 1H), 3.77-3.65(m, 4H), 3.25-3.13(m, 4H)

MS (m/e) : 379 (M⁺)

IR (KBr ; cm⁻¹) : 1659, 1651, 1605, 1568, 1508, 1230

融点 : >270°C

元素分析 : C₂₀H₁₈N₄O₂ 0.7H₂O として

実測値(%) : C 58.10, H 4.79, N 24.24

計算値(%) : C 58.08, H 5.17, N 24.44

例 51 (実施例) : 7-アミノ-5-(4-プロモフェノキシ)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン [化合物 (51)]

例 35 で得られる化合物 (35) 710 mg (1.91 mmol) を用い、例 46 と同様の操

作を行うことにより表記化合物 (51) 180 mg (収率 : 25%) を白色粉末として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm) : 8.15(s(br), 2H), 7.88(d, J=1.0Hz, 1H), 7.64(dd, J=8.9Hz, 2.0Hz, 2H), 7.21(dd, J=8.9Hz, 2.0Hz, 2H), 7.06(d, J=3.3Hz, 1H), 6.68(dd, J=3.3Hz, 2.0Hz, 1H), 5.82(s, 1H)

MS (m/e) : 373, 371 (M⁺)

IR (KBr ; cm⁻¹) : 1670, 1655, 1605, 1572, 1223

融点 : >270°C

元素分析 : C₁₈H₁₆N₄O₂Br 0.2EtOH として

実測値(%) : C 48.46, H 2.89, N 18.31

計算値(%) : C 48.50, H 2.96, N 18.36

例 52 (実施例) : 7-アミノ-2-(2-フリル)-5-(4-プロモキシフェノキシ)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン [化合物 (52)]

例 36 で得られる化合物 (36) 600 mg (1.19 mmol) を用い、例 46 と同様の操作を行うことにより表記化合物 (52) 196 mg (収率 : 47%) を白色粉末として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm) : 8.05(s(br), 2H), 7.87(d, J=1.0Hz, 1H), 7.12(d, J=8.9Hz, 2H), 7.06(d, J=3.3Hz, 1H), 6.99(d, J=8.9Hz, 2H), 6.67(dd, J=3.3Hz, 2.0Hz, 1H), 5.73(s, 1H), 3.95(t, J=6.6Hz, 2H), 1.82-1.68(m, 2H), 1.00(t, J=7.3Hz, 3H)

MS (m/e) : 351 (M⁺)

IR (KBr ; cm⁻¹) : 1655, 1602, 1566, 1508, 1211

融点 : >270°C

元素分析 : C₁₈H₁₆N₄O₂ 0.2EtOH として

実測値(%) : C 61.44, H 5.11, N 19.40

計算値(%) : C 61.29, H 5.09, N 19.42

例 53 (実施例) : 7-アミノ-5-(4-ブトキシフェノキシ)-2-(2-フリル)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン [化合物 (53)]

例 37 で得られる化合物 (37) 377 mg (0.73 mmol) を用い、例 46 と同様の操作を行うことにより表記化合物 (53) 300 mg (収率 : 56%) を淡茶色粉末として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm) : 8.05 (s(br), 2H), 7.88 (t, J=1.0Hz, 1H), 7.12 (dd, J=9.0Hz, 2.3Hz, 2H), 7.06 (d, J=3.3Hz, 1H), 6.99 (dd, J=9.0Hz, 2.3Hz, 2H), 6.68 (dd, J=3.3Hz, 1.7Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 3.99 (t, J=6.3Hz, 2H), 1.77-1.66 (m, 2H), 1.53-1.38 (m, 2H), 0.95 (t, J=7.3Hz, 3H)

MS (m/e) : 365 (M⁺)

IR (KBr ; cm^{-1}) : 1660, 1651, 1603, 1564, 1506, 1456, 1209

融点 : 257.5-258.4°C

元素分析 : $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3$ 0.3EtOH 0.1H₂O として

実測値(%) : C 61.75, H 5.48, N 18.30

計算値(%) : C 61.79, H 5.56, N 18.38

例 54 (実施例) : 7-アミノ-2-(2-フリル)-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェノキシ)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン [化合物 (54)]

例 38 で得られる化合物 (38) 450 mg (0.84 mmol) を用い、例 46 と同様の操作を行うことにより表記化合物 (54) 157 mg (収率 : 49%) を黄色粉末として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm) : 8.08 (s(br), 2H), 7.88 (d, J=1.0Hz, 1H), 7.07 (d, J=3.5Hz, 1H), 6.68 (dd, J=3.5Hz, 1.5Hz, 1H), 6.58 (s, 2H), 5.76 (s, 1H)

MS (m/e) : 383 (M⁺)

IR (KBr ; cm^{-1}) : 1662, 1606, 1570, 1504, 1468

融点 : >270°C

元素分析 : $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3$ 0.2EtOH として

実測値(%) : C 56.28, H 4.56, N 17.83

計算値(%) : C 56.30, H 4.67, N 17.84

例 55 (参考例) : 7-アミノ-2-(2-フリル)-5-ピベリジノ[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン [化合物 (55)]

例 39 で得られる化合物 (39) 700 mg (1.61 mmol) を用い、例 46 と同様の操作を行うことにより表記化合物 (55) 399 mg (収率 : 87%) を淡黄色粉末として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm) : 7.83 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.35 (s(br), 2H), 7.00 (d, J=3.5Hz, 1H), 6.65 (dd, J=3.5Hz, 1.5Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 3.57 (t(br), 4H), 1.68-1.48 (m, 6H)

MS (m/e) : 284 (M⁺)

IR (KBr ; cm^{-1}) : 1659, 1605, 1558, 1236

融点 : >270°C

元素分析 : $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}$ 0.1EtOH として

実測値(%) : C 59.00, H 5.90, N 28.97

計算値(%) : C 59.03, H 5.79, N 29.09

例 56 (参考例) : 7-アミノ-2-(2-フリル)-5-(1-ヘキサメチレンイミノ)[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン・塩酸塩 [化合物 (56)]

例 40 で得られる化合物 (40) 500 mg (1.12 mmol) をトリフルオロ酢酸 10 ml に溶解し、アニソール 0.5 ml、ナフイオン 1.5 g を加え、1.5 時間加熱還流した。反応物を室温に戻し、ナフイオンを濾別し、更にナフイオンをメチルアミン・メタノール溶液、次いでメタノールでよく洗浄した。濾液及び洗液を減圧留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : 20%ヘキサメチレンイミド) で精製した。得られた 7-アミノ-2-(2-フリル)-5-(1-ヘキサメチレンイミ

ノ) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジンの粗精製物に 4 M 塩酸-酢酸エチル 10 ml を加え室温で 1 時間攪拌した。ついで、エーテル 40 ml を加え、析出した固体を濾取し、エーテルで洗浄することにより表配化合物 (56) 154 mg (収率: 41%) を淡黄色粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 7.55 (t, J=1.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.53 (dd, J=3.3 Hz, 1.7 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.34 (s(br), 2H), 3.90-3.55 (m, 4H), 1.82-1.50 (m, 8H)

MS (m/e): 298 (M⁺)

IR (KBr : cm⁻¹): 1678, 1614, 1568, 1548

融点: 206.5-208.4°C

元素分析: C₁₈H₁₈N₆O 1.0HCl 1.0H₂O として

実測値(%): C 51.11, H 6.01, N 23.85

計算値(%): C 51.06, H 6.00, N 23.82

例 57 (実施例): 7-アミノ-2-(2-フリル)-5-(4-ベンジルピペリジノ) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン [化合物 (57)]

例 41 で得られる化合物 (41) 650 mg (1.24 mmol) を用い、例 46 と同様の操作を行うことにより表配化合物 (57) 351 mg (収率: 75%) を黄色粉末として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 7.83 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.37-7.17 (m, 7H), 7.00 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.65 (dd, J=3.3 Hz, 1.7 Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.32-4.21 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.54-2.49 (m, 2H), 1.85-1.60 (m, 3H), 1.28-1.06 (m, 2H)

MS (m/e): 374 (M⁺)

IR (KBr : cm⁻¹): 1655, 1606, 1558, 1490, 1236

融点: >270°C

元素分析: C₂₁H₂₂N₆O 0.2H₂O として

実測値(%): C 66.88, H 6.09, N 21.85

計算値(%): C 66.72, H 5.97, N 22.23

例 58 (参考例): 7-アミノ-5-ベンジルアミノ-2-(2-フリル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン [化合物 (58)]

例 42 で得られる化合物 (42) 600 mg (1.31 mmol) を用い、例 46 と同様の操作を行うことにより表配化合物 (58) 210 mg (収率: 52%) を白色粉末として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 7.83 (s, 1H), 7.70 (t(br), J=5.6 Hz, 1H), 7.35-7.22 (m, 5H), 6.98 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.64 (dd, J=3.3 Hz, 1.7 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.52 (d, J=5.6 Hz, 2H)

MS (m/e): 306 (M⁺)

IR (KBr : cm⁻¹): 1678, 1662, 1606, 1575, 1542, 1523, 1336

融点: 244.5-245.0 °C

元素分析: C₁₈H₁₈N₆O 0.1EtOH として

実測値(%): C 62.11, H 4.51, N 27.05

計算値(%): C 62.58, H 4.73, N 27.03

例 59 (参考例): 7-アミノ-2-(2-フリル)-5-フェネチルアミノ [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリミジン・塩酸塩 [化合物 (59)]

例 43 で得られる化合物 (43) 580 mg (1.23 mmol) を用い、例 56 と同様の操作を行うことにより表配化合物 (59) 211 mg (収率: 46%) を白色粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 7.53 (t, J=1.0 Hz, 1H), 7.30-7.12 (m, 6H), 6.52 (dd, J=3.5 Hz, 1.5 Hz, 1H), 5.85 (s(br), 2H), 5.38 (s, 1H), 3.65-3.58 (m, 2H), 2.89 (t, J=7.4 Hz, 2H)

MS (m/e): 320 (M⁺)

IR (KBr : cm^{-1}) : 1686, 1678, 1578, 1560

融点 : 164.1-170.2°C

元素分析 : $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ 1.1HCl 0.9H₂O として

実測値(%) : C 54.07, H 4.94, N 22.45

計算値(%) : C 54.21, H 5.06, N 22.31

例 60 (参考例) : 7-アミノ-2-(2-フリル)-5-(3-フェニルプロピル)アミノ]

[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン [化合物 (60)]

例 44 で得られる化合物 (44) 520 mg (1.07 mmol) を用い、例 46 と同様の操作を行うことにより表記化合物 (60) 280 mg (収率 : 78%) を茶色粉末として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm) : 7.92(d(br), J=1.0Hz, 1H), 7.77-7.55(m, 2H), 7.38-7.13(m, 6H), 6.71(dd, J=3.3Hz, 1.7Hz, 1H), 5.53(s, 1H), 3.35-3.25(m, 2H), 2.66(t, J=7.6Hz, 2H), 1.85(q, J=7.6Hz, 2H)

MS (m/e) : 334 (M⁺)

IR (KBr : cm^{-1}) : 1662, 1658, 1575, 1558

融点 : 114.2-114.9°C

元素分析 : $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$ 0.3H₂O 0.3EtOH として

実測値(%) : C 63.17, H 5.66, N 23.58

計算値(%) : C 63.18, H 5.81, N 23.77

例 61 (実施例) : 7-アミノ-5-(3,4-ジメトキシフェチル)アミノ-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン・塩酸塩 [化合物 (61)]

例 45 で得られる化合物 (45) 500 mg (0.94 mmol) を用い、例 56 と同様の操作を行うことにより表記化合物 (61) 193 mg (収率 : 47%) を茶色粉末として得た。

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm) : 7.53(s, 1H), 7.13(d, J=3.3Hz, 1H), 6.80-6.68(m,

3H), 6.53-6.51(m, 1H), 5.86(s(br), 2H), 5.40(s, 1H), 5.26(s(br), 1H), 3.82(s, 3H), 3.81(s, 3H), 3.65-3.56(m, 2H), 2.83(t, J=6.9Hz, 2H)

MS (m/e) : 380 (M⁺)

IR (KBr : cm^{-1}) : 1682, 1620, 1583, 1516

融点 : 125.4-127.6°C

元素分析 : $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$ 0.9HCl 1.1H₂O として

実測値(%) : C 52.81, H 5.39, N 19.19

計算値(%) : C 52.70, H 5.38, N 19.41

製剤例 1 : 錠剤

化合物 4	10 mg
乳糖	30 mg
馬鈴薯でんぷん	15 mg
ポリビニルアルコール	1.5 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg

常法により、上記組成からなる錠剤を製造する。

製剤例 2 : カプセル剤

化合物 26	10 mg
乳糖	100 mg
ステアリン酸マグネシウム	2.5 mg

常法によりこれら成分を混合し、ゼラチンカプセルに充填してカプセル剤を製造する。

製剤例 3 : 注射剤

化合物 61	2 mg
精製ダイズ油	200 mg
	54

精製卵黄レシチン 24 mg
 注射用グリセリン 50 mg
 注射用蒸留水 1.72 ml

常法により、上記組成からなる注射剤を製造する。

試験例 1: アデノシン受容体拮抗作用 (アデノシン A_{2A} 受容体結合試験)

Bruns らの方法 [モレキュラー・フアーマコロジー (Mol. Pharmacol.), 29, 331 (1986)] に若干の改良を加えた方法を用いて、アデノシン受容体に対する本発明の医薬の作用を評価した。ポルトロンホモジナイザー (Kinematica 社製) を用いてラット線条体を氷冷した 50 mM トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン・塩酸塩 (Tris-HCl) 緩衝液 (pH 7.7) 中に懸濁した。懸濁液を遠心分離 (50,000xg, 10 分間) し、得られた沈殿物に再び同量の 50 mM Tris-HCl 緩衝液を加えて再懸濁し、同様の遠心分離を行った。得られた最終沈殿物に、5 mM (重量) / ml の組織濃度になるように 50 mM Tris-HCl 緩衝液 [10 mM 塩化マグネシウム、アデノシンデアミナーゼ 0.02 ユニット/mg 組織 (Sigma 社製) を含む] を加えて懸濁した。

上記の細胞懸濁液 1 ml にトリウムで標識した CGS 21680 [アデノシン A_{2A} 受容体作動薬: 3H -2-[p-(2-カルボキシエチル)フェネチルアミノ]-5'-(N-エチルカゾ・ジャーナル・オブ・フアーマコロジー・アンド・エクスペリメンタル・セラピューティクス (J. Pharmacol. Exp. Ther.), 251, 888 (1989)] 50 ml (最終濃度 4.0 nM) 及び試験化合物懸濁液 50 μ l を加えた。混合液を 25°C で 120 分間静置した後、ガラス繊維濾紙 (GF/C; Whatman 社製) 上で急速吸引濾過し、直ちに氷冷した 5 ml の 50 mM Tris-HCl 緩衝液で 3 回洗浄した。ガラス繊維濾紙をバイアルびんに移し、シンチレーター (EX-II; 和光純薬工業社製) を加え、放射能量を液体シンチレーションカウンタ (Packard 社製) で測定した。

試験化合物の A_{2A} 受容体結合 (3H -CGS 21680 結合) に対する阻害率の算出は次

式により求めた。阻害率 = $\{1 - (\text{試験化合物存在下での結合量} - \text{非特異的結合量}) / (\text{全結合量} - \text{非特異的結合量})\} \times 100$ [式中、全結合量は試験化合物非存在下での 3H -CGS 21680 結合放射能であり、非特異的結合量は 100 mM シクロペンチルアデノシン (CPA; Sigma 社製) 存在下での 3H -CGS 21680 結合放射能であり、薬物存在下での結合量は、各種濃度の試験化合物存在下での 3H -CGS 21680 結合放射能である]。結果を第 2 表に示す。式 (1) に包含される化合物はいずれも強力なアデノシン A_{2A} 受容体拮抗作用を有しており、本発明の医薬がアデノシン A_{2A} 受容体の機能亢進に由来するパーキンソン病の治療及び/又は予防に有効であることが示された。

第 2 表 A_{2A} 受容体阻害率 (%)

化合物番号	10^{-6} M	10^{-7} M
4	48	87
6	31	80
11	11	53
14	68	94
17	0	47
21	13	56
25	38	76
26	21	61
27	37	78
53	NT	47
56	NT	53
57	NT	45
58	NT	65
59	NT	81
60	NT	62
61	NT	70

NT: 試験せず

試験例 2: CGS 21680 誘発カタレプシーに対する作用

パーキンソン病は黒質-線条体ドパミン神経の変性・細胞死に基づく運動機能障害である。アデノシン A_{2A} 受容体作動薬である CGS 21680 を脳室内に投与する

とアデノシン A_m 受容体を介して線条体の中型線状神経 (medium sized spiny neuron) における GABA 作動性抑制性シナプス伝達が直接抑制される [「ジャーナル・オブ・ニューロサイエンス」(J. Neurosci.), 16, 605 (1996)]。この結果は、アデノシン A_m 受容体が線条体から淡蒼球外節への GABA 作動性神経の出力に対して促進的に機能しており、CGS 21680 投与によりカタレプシーが惹起されることを示唆している。

5 週令の雄性 ddY 系マウス (体重 22~25 g、日本 SLC) を 1 群につき 10 匹用いて実験を行った。CGS 21680 (RBI 社製) を生理食塩液 (大塚製薬社製) に溶解し、10 μ g/20 μ l をマウス腹腔内に注入した。試験化合物は 0.3% Tween80 [ポリオキシレン(20)ソルビタンモノオレエート] 含有蒸留水 (大塚製薬社製) で懸濁して用いた。CGS 21680 を腹腔内に注入する 30 分前に、試験化合物を含む懸濁液又は試験化合物を含まない溶液 [0.3% Tween80 含有蒸留水：対照] をそれぞれ経口投与した (10 mg/kg、マウス体重・10 g あたり 0.1 ml)。試験化合物投与 1 時間後に 1 匹ずつ高さ 4.5 cm、幅 1.0 cm の垂直に立てたアクリル製の台にマウスの両前肢のみ、両後肢のみを順次懸け、カタレプシー症状を測定した。

効果の判定は、以下の判断基準を用いて 1 群 10 匹のカタレプシースコアを合計して行った (満点 50 点)。合計スコアが 40 点以下になった場合を作用ありと判定した。カタレプシー総反応動物数は 10 例中のカタレプシースコアが 4 点以下となった例数を示した。カタレプシー緩解率は対照群の合計スコアに対する試験化合物投与群の合計スコアの百分率として示した。結果を第 3 表に示す。

<カタレプシースコア>

- 「0」：前肢、後肢共に台に懸けたままその姿勢の持続時間が 5 秒未満；
「1」：前肢を台に懸けたままその姿勢の持続時間が 5 秒以上、10 秒未満で、後肢での持続時間が 5 秒未満；
「2」：前肢を台に懸けたままその姿勢の持続時間が 10 秒以上で、後肢での持続時間が 5 秒未満；
「3」：(1) 前肢、後肢共に台に懸けたままその姿勢の持続時間が 5 秒以上、10

秒未満、又は (2) 前肢を台に懸けたままその姿勢の持続時間が 5 秒未満で、後肢での持続時間が 5 秒以上；

「4」：(1) 前肢を台に懸けたままその姿勢の持続時間が 10 秒以上で、後肢での持続時間が 5 秒以上、10 秒未満、又は (2) 前肢を台に懸けたままその姿勢の持続時間が 5 秒以上、10 秒未満で、後肢での持続時間が 10 秒以上；

「5」：前肢、後肢共に台に懸けたままその姿勢の持続時間が 10 秒以上

第 3 表

化合物番号	使用動物数	スコア合計	緩解反応動物数	緩解率(%)
対照	10	48	2	4
(0.3% Tween80)				
4	10	14	10	66
6	10	9	10	78
12	10	21	8	56
16	10	30	9	36
17	10	14	10	68
19	10	15	9	66
21	10	13	8	70
26	10	22	9	54
27	10	19	8	60
46	10	30	8	38
48	10	18	9	62
49	10	28	8	42
54	10	7	9	84
56	10	22	8	56
59	10	15	9	70
61	10	29	10	40

試験例 3：ハロペリドール誘発カタレプシーに対する作用

ハロペリドール (ドパミン D1/D2 拮抗薬) を投与するとシナプス後 D2 受容体遮断によりカタレプシーが誘発される。このハロペリドール誘発カタレプシーは薬物投与によってパーキンソン病を再現する古典的なモデルとして知られている [「ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー」(Eur. J. Pharmacol.), 182, 327 (1990) 及び米国特許 3,991,207 号明細書]。以下の方法に従って、ハ

ロベリドール誘発カタレプシーに対する本発明の医薬の効果を検討した。

5週齢の雄性 ddY マウス (体重 22~24g、日本 SLC) を 1 群につき 10 匹用いて実験を行った。ハロペリドール (Janssen 社製) を 0.3% カルボキシメチルセルロース (CMC) に懸濁し、1.0 mg/kg をマウス腹腔内に投与した。試験化合物は Tween80 を添加した注射用蒸留水 (大塚製薬社製) に懸濁して用いた。また、L-ドーパ (L-DOPA; 協和発酵工業製) 及び塩酸ベンゼラジド (benserazide HCl; 協和発酵工業製) は 0.3% CMC 懸濁液として用いた。ハロペリドール腹腔内投与 1 時間後に試験化合物を含む懸濁液又は試験化合物を含まない懸濁液 [Tween80 を添加した注射用蒸留水 (大塚製薬社製) : 対照] をそれぞれ経口投与し (10mg/kg、マウス体重 10 g あたり 0.1 ml)、試験化合物投与 1 時間後に 1 匹ずつ高さ 4.5 cm、幅 1.0 cm の台にマウス両前肢のみを順次懸け、カタレプシーを測定した。L-ドーパ 100 mg/kg 及びベンゼラジド 25 mg/kg (併用) を対照薬として腹腔内投与した。効果の判定は、上記試験例 2 と同じ判断基準を用いて試験例 2 と同様に行なった。結果を第 4 表に示す。試験例 2 及び試験例 3 の結果から、本発明の医薬がパーキンソン病に対して優れた治療又は予防効果を有することが明らかである。

第 4 表

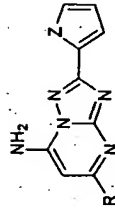
化合物番号	使用動物数	スコア合計	緩解反応動物数	緩解率 (%)
対照	10	50	0	0
(0.3% Tween80)				
4	10	15	9	70
17	10	35	5	30

産業上の利用可能性

本発明の医薬はアデノシン A_{2A} 拮抗作用を有しており、アデノシン A_{2A} 受容体の機能亢進に由来する各種疾患、例えばパーキンソン病などの治療及び/又は予防に有用である。

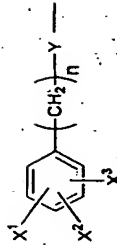
請求の範囲

1. 下記の式 (I) :

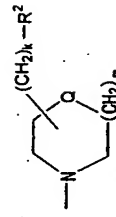


(I)

[式中、Z は酸素原子又は硫黄原子を示し; R は下記の式:



[式中、Y は酸素原子、硫黄原子、-NR'- (式中、R' は酸素原子又は低級アルキル基を示す)、又は単結合を示し; n は 0 から 5 の整数を示し; X¹、X²、及び X³ はそれぞれ独立に酸素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイル基、置換若しくは非置換のアロイル基、置換若しくは非置換のアリール基、置換若しくは非置換の複素環基、水酸基、又はニトロ基を示す] で表される基、又は下記の式:



[式中、m は 0 から 5 の整数を示し; k は 0 から 5 の整数を示し; Q は酸素原子、硫黄原子、-NH-、又はメチレン基を示し; R² は酸素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ/低級アルキル基、アミノ/低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、置換若しくは非置換のアリール基、置換若しくは非置換の複素環基、又は -CO-R³ (式中、R³ は低級アルキル

基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、置換若しくは非置換のアリール基、置換若しくは非置換の複素環基を示す)で表される基を示す]で表される基を示す]で表される[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン誘導体及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む、アデノシン A_n 受容体の機能亢進に由来する疾患の治療及び/又は予防のための医薬。

2. 該疾患がパーキンソン病である請求の範囲第1項に記載の医薬。

3. 請求の範囲第1項に記載の式(1)で表される[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン誘導体及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を含むアデノシン A_n 拮抗剤。

4. 請求の範囲第1項に記載の式(1)で表される[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン誘導体及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質の請求の範囲第1項又は第2項に記載の医薬の製造のための使用。

5. アデノシン A_n 受容体の機能亢進に由来する疾患の治療及び/又は予防方法であって、請求の範囲第1項に記載の式(1)で表される[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン誘導体及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質の治療及び/又は予防有効量を患者に投与する工程を含む方法。

6. 該疾患がパーキンソン病である請求の範囲第5項に記載の方法。

7. 請求の範囲第1項に記載の式(1)において、Zが酸素原子又は硫黄原子であり；Yが酸素原子、硫黄原子、 $-NR^1-$ (式中、 R^1 は酸素原子又は低級アルキル基を示す)、又は単結合であり；nが0から5の整数であり； X^1 、 X^2 、及び X^3 がそれぞれ独立に酸素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイル基、置換若しくは非置換のアロイル基、置換若しくは非置換のアリール基、置換若しくは非置換の複素環基、水酸基、又はニトロ基であり(ただし

X^1 、 X^2 、及び X^3 が同時に酸素原子である場合を除く)；mが1から5の整数であり；kが0から5の整数であり；Qが酸素原子、硫黄原子、 $-NH-$ 、又はメチレン基であり； R^2 がヒドロキシ低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、置換若しくは非置換のアリール基、置換若しくは非置換の複素環基、又は $-CO-R^3$ (式中、 R^3 は低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、置換若しくは非置換のアリール基、又は置換若しくは非置換の複素環基を示す)(ただしkが0である場合、 R^3 は非置換アリール基ではない)で表される基である、[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン誘導体又はその塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP99/00828

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.⁷ C07D487/04, A61K31/505

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELD(S) SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl.⁷ C07D487/04, A61K31/505

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 95/07282, A. (KYOWA HAKKO Kogyo Co., Ltd.), 16 March, 1995 (16. 03. 95) & EP, 667349, A & US, 5789407, A	1-4, 7
A	WO, 95/03806, A (KYOWA HAKKO Kogyo Co., Ltd.), 9 February, 1995 (09. 02. 95) & EP, 666079, A & US, 5565460, A	1-4, 7
A	WO, 94/14812, A (ZENECA LIMITED), 7 July, 1994 (07. 07. 94) & AU, 9456564, A	1-4, 7
A	JP, 5-155887, A (Imperial Chemical Industries PLC.), 22 June, 1993 (22. 06. 93) & EP, 515107, A & US, 5290776, A	1-4, 7
A	JP, 5-97885, A (Imperial Chemical Industries PLC.), 20 April, 1993 (20. 04. 93) & EP, 459702, A & GB, 2244487, A	1-4, 7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 E earlier document but published on or after the international filing date
 L document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 O document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with certain prior art documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 X document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles or theory underlying the invention
 Y document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with certain prior art documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
2 April, 1999 (02. 04. 99)Date of mailing of the international search report
13 April, 1999 (13. 04. 99)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP99/00828

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 5, 6because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
they fall under the category for treatment of the human body by therapy.2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claim; it is covered by claims Nos.:Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1992)

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP99/00828	
C (続き)	関連すると思われる文献	請求の範囲の番号	関連する
引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号	関連する
A	JP, 5-155887, A (インベリアル・ケミカル・インダストリーズ・ピーエルシー) 22. 6月, 1993 (22. 06. 93) & EP, 515107, A & US, 5290776, A	1-4, 7	1-4, 7
A	JP, 5-97885, A (インベリアル・ケミカル・インダストリーズ・ピーエルシー) 20. 4月, 1993 (20. 04. 93) & EP, 459702, A & GB, 2244487, A	1-4, 7	1-4, 7

様式PCT/ISA/210 (第2ページの続き) (1998年7月)

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP99/00828	
A: 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. C07D487/04, A61K31/505			
B: 関連を行った分野 調査を行った最小有利資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. C07D487/04, A61K31/505			
最小有利資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの			
国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA (STN) REGISTRY (STN)			
C: 関連すると認められる文献	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号	関連する
引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号	関連する
A	WO, 95/07282, A (協和発酵工業株式会社) 16. 3月, 1995 (16. 03. 95) & EP, 667349, A & US, 5789407, A	1-4, 7	1-4, 7
A	WO, 95/03806, A (協和発酵工業株式会社) 9. 2月, 1995 (09. 02. 95) & EP, 666079, A & US, 5565460, A	1-4, 7	1-4, 7
A	WO, 94/14812, A (ZENECA LIMITED) 7. 7月, 1994 (07. 07. 94) & AU, 9456564, A	1-4, 7	1-4, 7
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の残さにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリ 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に基礎を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、暗示等に基く文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 「&」 同一パテントファミリー文献 の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日	02. 04. 99	国際調査報告の発送日	13.04.99
国際調査機関の名称及び国名 日本国特許庁 (ISA/JIP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 吉住 和之	4P	9165
電話番号 03-3581-1101 内線 6608			

様式PCT/ISA/210 (第2ページ) (1998年7月)

第1欄 請求の範囲の一部の限定ができないときの意見 (第1ページの2の続き)
法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 _____ 5. 6 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
つまり、
治療による人体の処置方法である。

2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意味な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第9文の規定に従って記載されていない。

第2欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみが期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の発明の申立てに関する注意

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。